



This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

- + *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
- + *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
- + *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
- + *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at <http://books.google.com/>



A propos de ce livre

Ceci est une copie numérique d'un ouvrage conservé depuis des générations dans les rayonnages d'une bibliothèque avant d'être numérisé avec précaution par Google dans le cadre d'un projet visant à permettre aux internautes de découvrir l'ensemble du patrimoine littéraire mondial en ligne.

Ce livre étant relativement ancien, il n'est plus protégé par la loi sur les droits d'auteur et appartient à présent au domaine public. L'expression "appartenir au domaine public" signifie que le livre en question n'a jamais été soumis aux droits d'auteur ou que ses droits légaux sont arrivés à expiration. Les conditions requises pour qu'un livre tombe dans le domaine public peuvent varier d'un pays à l'autre. Les livres libres de droit sont autant de liens avec le passé. Ils sont les témoins de la richesse de notre histoire, de notre patrimoine culturel et de la connaissance humaine et sont trop souvent difficilement accessibles au public.

Les notes de bas de page et autres annotations en marge du texte présentes dans le volume original sont reprises dans ce fichier, comme un souvenir du long chemin parcouru par l'ouvrage depuis la maison d'édition en passant par la bibliothèque pour finalement se retrouver entre vos mains.

Consignes d'utilisation

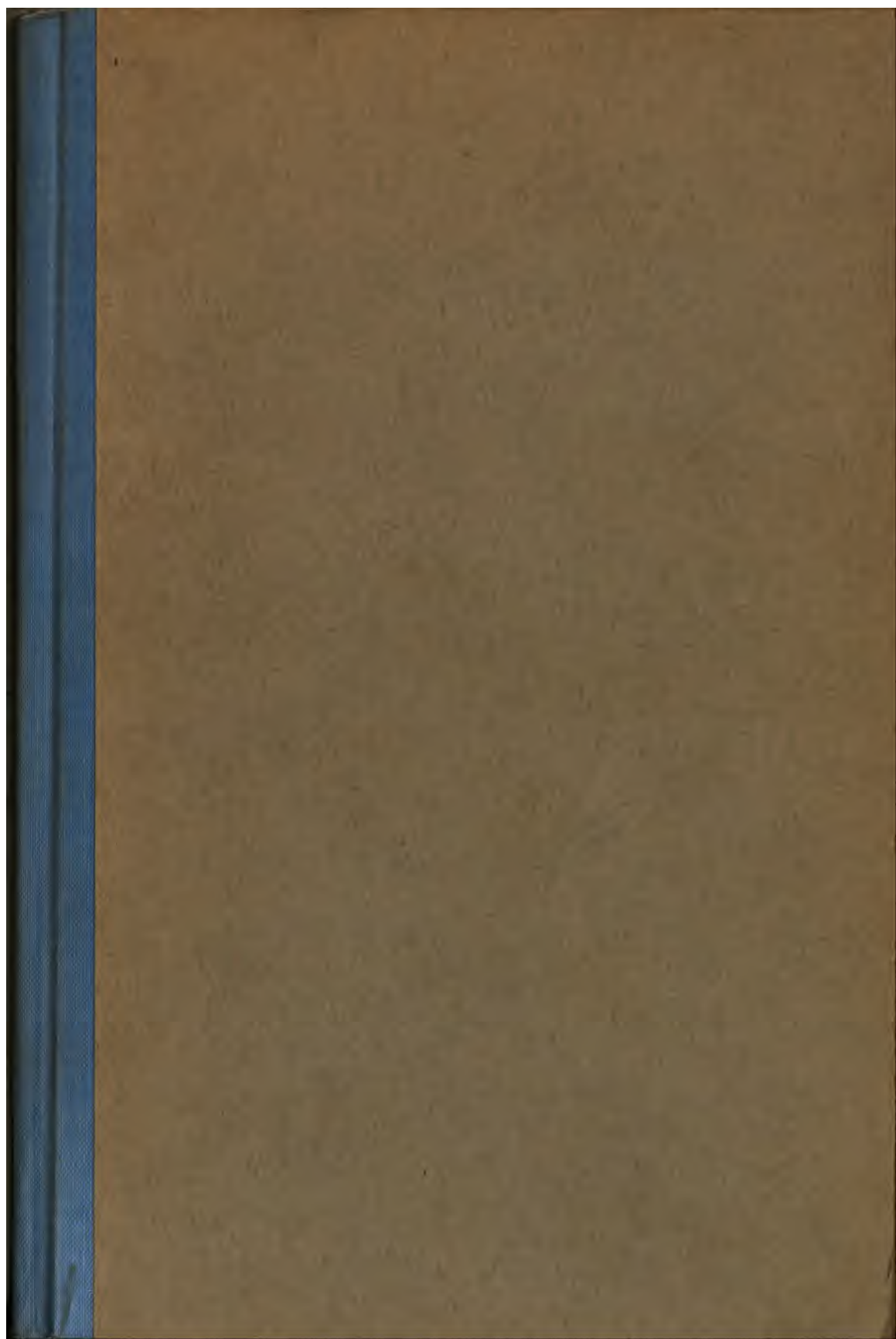
Google est fier de travailler en partenariat avec des bibliothèques à la numérisation des ouvrages appartenant au domaine public et de les rendre ainsi accessibles à tous. Ces livres sont en effet la propriété de tous et de toutes et nous sommes tout simplement les gardiens de ce patrimoine. Il s'agit toutefois d'un projet coûteux. Par conséquent et en vue de poursuivre la diffusion de ces ressources inépuisables, nous avons pris les dispositions nécessaires afin de prévenir les éventuels abus auxquels pourraient se livrer des sites marchands tiers, notamment en instaurant des contraintes techniques relatives aux requêtes automatisées.

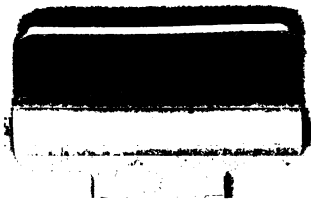
Nous vous demandons également de:

- + *Ne pas utiliser les fichiers à des fins commerciales* Nous avons conçu le programme Google Recherche de Livres à l'usage des particuliers. Nous vous demandons donc d'utiliser uniquement ces fichiers à des fins personnelles. Ils ne sauraient en effet être employés dans un quelconque but commercial.
- + *Ne pas procéder à des requêtes automatisées* N'envoyez aucune requête automatisée quelle qu'elle soit au système Google. Si vous effectuez des recherches concernant les logiciels de traduction, la reconnaissance optique de caractères ou tout autre domaine nécessitant de disposer d'importantes quantités de texte, n'hésitez pas à nous contacter. Nous encourageons pour la réalisation de ce type de travaux l'utilisation des ouvrages et documents appartenant au domaine public et serions heureux de vous être utile.
- + *Ne pas supprimer l'attribution* Le filigrane Google contenu dans chaque fichier est indispensable pour informer les internautes de notre projet et leur permettre d'accéder à davantage de documents par l'intermédiaire du Programme Google Recherche de Livres. Ne le supprimez en aucun cas.
- + *Rester dans la légalité* Quelle que soit l'utilisation que vous comptez faire des fichiers, n'oubliez pas qu'il est de votre responsabilité de veiller à respecter la loi. Si un ouvrage appartient au domaine public américain, n'en déduisez pas pour autant qu'il en va de même dans les autres pays. La durée légale des droits d'auteur d'un livre varie d'un pays à l'autre. Nous ne sommes donc pas en mesure de répertorier les ouvrages dont l'utilisation est autorisée et ceux dont elle ne l'est pas. Ne croyez pas que le simple fait d'afficher un livre sur Google Recherche de Livres signifie que celui-ci peut être utilisé de quelque façon que ce soit dans le monde entier. La condamnation à laquelle vous vous exposeriez en cas de violation des droits d'auteur peut être sévère.

À propos du service Google Recherche de Livres

En favorisant la recherche et l'accès à un nombre croissant de livres disponibles dans de nombreuses langues, dont le français, Google souhaite contribuer à promouvoir la diversité culturelle grâce à Google Recherche de Livres. En effet, le Programme Google Recherche de Livres permet aux internautes de découvrir le patrimoine littéraire mondial, tout en aidant les auteurs et les éditeurs à élargir leur public. Vous pouvez effectuer des recherches en ligne dans le texte intégral de cet ouvrage à l'adresse <http://books.google.com>





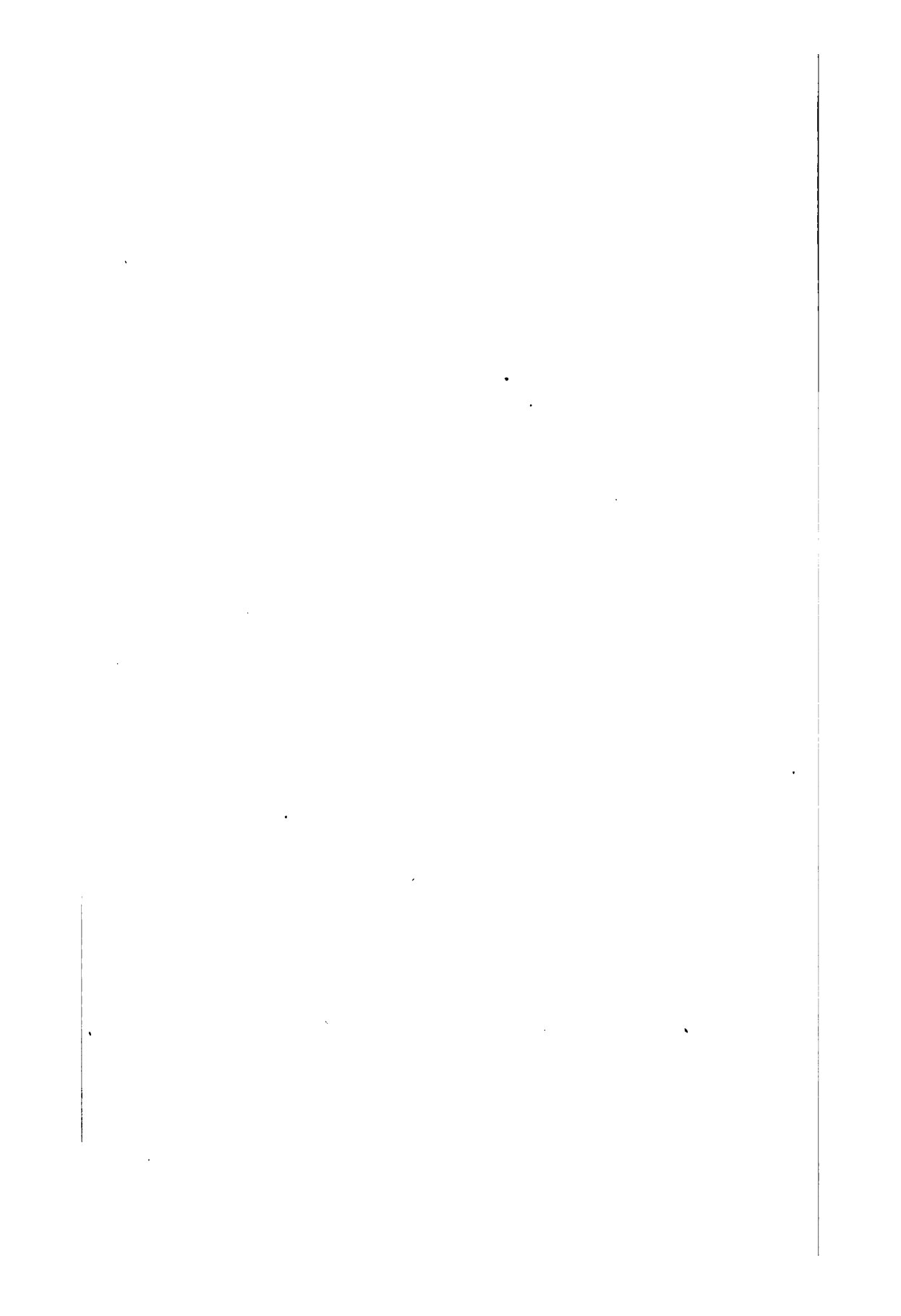


THE LIBRARY
OF
THE UNIVERSITY
OF CALIFORNIA

PRESENTED BY
PROF. CHARLES A. KOFOID AND
MRS. PRUDENCE W. KOFOID







DE
L'ANAPHYLAXIE
A L'IMMUNITÉ

DU MÊME AUTEUR, A LA MÊME LIBRAIRIE

LA PHYSIOLOGIE. *Méthodes, résultats, hypothèses.* 1 vol. petit in-8 de la collection *Les Sciences d'aujourd'hui*.

PRÉCIS DE CHIMIE PHYSIOLOGIQUE. *Huitième édition revue et corrigée.* 1 vol. in-8 de la *Collection de Précis Médicaux*, avec 115 figures dans le texte et 3 planches hors texte en couleurs.

PRÉCIS DE PHYSIOLOGIE. *Sixième édition entièrement refondue.* 1 vol. in-8 de la *Collection de Précis Médicaux*, 978 pages et 326 figures en noir et en couleurs.

MAURICE / ARTHUS

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE A L'UNIVERSITÉ DE LAUSANNE

DE L'ANAPHYLAXIE A L'IMMUNITÉ

ANAPHYLAXIE — PROTÉOTOXIES
ENVENIMATIONS — ANAPHYLAXIE - IMMUNITÉ
SÉRUMS ANTIVENIMEUX

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS-VI^e

1921

==
-:- *Tous droits de traduction* -:-
de reproduction et d'adaptation
-:- *réservés pour tous pays.* -:-
==

Copyright 1921 by
= Masson et C^o =

K-Q-181
785
Library

PRÉFACE

Ce livre renferme l'ensemble des résultats expérimentaux, que j'ai recueillis sur l'*anaphylaxie*, les *protéotoxies*, les *envenimations*, l'*anaphylaxie-immunité* et les *sérums antivenimeux*, durant les douze dernières années. La plupart de mes recherches ont déjà été exposées dans des notes, présentées à l'Académie des Sciences et à la Société de Biologie, et surtout dans des mémoires, publiés dans les *Archives internationales de physiologie*. Il m'a paru nécessaire de les réunir en un tout homogène, pour donner à chacune des parties qui le composent sa valeur relative, sa signification exacte, sa place dans la longue série de faits, qui conduisent de l'étude de l'anaphylaxie à l'étude de l'immunité.

En faisant cette publication d'ailleurs, je m'acquitte de l'une des *obligations fondamentales de ma charge profes-sorale*. Le professeur de physiologie d'université en effet ne doit pas seulement *enseigner*; il ne doit pas seulement *poursuivre des recherches originales*, ayant pour but de faire progresser la science; il doit encore s'efforcer de *fournir aux jeunes gens*, qui naissent à la vie scientifique, aux physiologistes, biologistes, médecins, nos élèves d'aujourd'hui, nos successeurs de demain, des *directions claires et précises*, qui leur permettront d'éviter les hésita-

345629

tions, les tâtonnements, les désillusions, les erreurs, le découragement, toutes ces misères du début d'une carrière scientifique, qui les mettront en garde contre les généralisations hâtives, les conceptions *a priori*, les théories merveilleuses, dont les jeunes ne connaissent pas la perfidie et qu'ils accueillent dans l'intimité de leur vie scientifique avec un trop généreux enthousiasme, comme ils accueillent du reste dans l'intimité de leur vie privée le brillant compagnon, qui les a séduits par son esprit, mais qui n'attend qu'une occasion propice pour les tromper et pour les trahir.

Ceux qui liront ce livre et *qui voudront bien le méditer*, y trouveront ces directions nettes, fermes et vigoureuses, je l'espère tout au moins. Oh! sans doute, mon œuvre n'est ni complète, ni parfaite; c'est une œuvre humaine : j'y vois d'assez nombreuses lacunes, j'y sens de multiples faiblesses, et mes lecteurs, que ne troublera pas l'amour-propre d'auteur, en verront et en sentiront plus encore que moi-même. Mais ils y trouveront, j'imagine, la trace manifeste d'un effort soutenu, tenace, puissant, pour ne pas commettre certaines fautes, pour ne pas tomber dans certaines erreurs, et tout à l'heure je préciserai.

« L'expérimentateur, écrivais-je jadis, l'expérimentateur a observé un fait; un fait est toujours intéressant; mais, de même qu'une œuvre d'art n'acquiert toute sa valeur qu'à la condition d'être convenablement placée et convenablement éclairée, de même le fait n'acquiert toute sa valeur qu'à la condition d'être convenablement interprété. L'expérimentateur tente donc cette interprétation, c'est-à-dire émet une hypothèse. Cette hypothèse n'a évidemment aucune valeur objective; pour lui en donner une, l'expérimentateur imagine une expérience, c'est-à-dire réalise les conditions nécessaires à l'observation d'un fait nouveau, qui doit fixer la valeur de l'hypothèse. Le fait nouveau conduit à

une nouvelle hypothèse et ainsi, d'expériences en hypothèses et d'hypothèses en expériences, le physiologiste progresse dans la connaissance des mécanismes de la vie... »

Dans ce livre, on trouvera la réalisation pratique de cette méthode de travail, éminemment simple et infiniment fructueuse. En réalité, l'observation primitive provoque une question, qui est l'hypothèse qu'elle suggère; à cette question, correspond une réponse, qui est fournie par l'expérience conçue pour la résoudre. Une nouvelle question est suivie d'une nouvelle réponse et ainsi de suite, comme on procède au catéchisme. Et cela conduit à *connaître des faits*.

Connaître est bien ici l'expression qui convient, car, pour faire œuvre scientifique, il ne suffit pas de voir et encore moins d'apercevoir; il faut connaître, c'est-à-dire observer avec l'attention la plus vive, constater avec la précision la plus rigoureuse et, pour cela, autant que possible, *mesurer*, accoler par conséquent au fait observé un *nombre*, qui en fixera la grandeur et permettra d'en déterminer les rapports avec d'autres faits de même nature.

Le physiologiste doit encore *grouper* les faits reconnus et mesurés et les *classer* : sinon c'est le désordre et l'anarchie; or le désordre et l'anarchie, siégeant au laboratoire, sont aussi dangereux et détestables que s'ils siègent au gouvernement. Comme le zoologiste et le botaniste classent dans leurs collections les échantillons d'espèces animales et végétales, qu'ils ont recueillies ou récoltées, le physiologiste classe les faits qu'il vient d'observer dans la collection des faits antérieurement publiés : pour cela, il procède à des rapprochements et à des comparaisons, grâce auxquels il établit les ressemblances et les dissemblances des faits anciens et nouveaux. Il distingue d'ailleurs les faits fondamentaux et les faits accessoires, met-

tant les premiers en pleine et vive lumière, laissant les autres reposer dans la pénombre ou dans l'obscurité, comme en un musée d'histoire naturelle, certains échantillons occupent la première place, bien en vue, tandis que d'autres sont enfouis en quelque sombre réduit. *Classer et installer les faits*, comme il vient d'être dit, *s'appelle, en physiologie, déterminer la signification des faits.*

Il y a une différence capitale entre le *fait* et sa *signification* : le fait a une valeur absolue, pourvu qu'il ait été bien observé et que son déterminisme ait été rigoureusement fixé; sa signification n'a qu'une valeur relative; elle dépend en effet, au moins dans une large mesure, de la mentalité du biologiste qui l'a proposée, des études qu'il a faites, des recherches qu'il a poursuivies autrefois et de celles qu'il poursuit présentement, de ses connaissances dans la littérature scientifique, des milieux qu'il fréquente, etc. Le fait est accepté par tous : on peut aisément en vérifier l'exactitude, quand on en possède les moyens et quand les conditions de sa production ont été nettement et exactement précisées; sa signification peut varier de l'un à l'autre savant, comme, en un musée d'histoire naturelle, le groupement des échantillons peut varier d'un conservateur à l'autre, car un échantillon peut souvent, à volonté ou selon les besoins du moment, être placé, légitimement du reste, dans un groupe ou dans un autre, ou être, dans un même groupe, rapproché d'un échantillon ou d'un autre échantillon. Ainsi en est-il aussi des faits biologiques. Nous pouvons, pour résumer, *opposer à la rigidité du fait la plasticité de son interprétation.*

Nous avons fixé la signification d'un fait observé; en cela, nous avons réalisé, je l'ai noté expressément, une œuvre extrêmement personnelle : nous avons pu, dès lors, aveuglés comme nous le sommes trop souvent dans nos jugements, nous avons pu nous tromper. Un *contrôle*

sévère s'impose : ce contrôle, nous le trouvons dans les critiques que provoque parfois la publication de nos résultats, mais nous pouvons le trouver déjà dans les critiques que nous formulerons nous-mêmes contre nos conclusions, critiques dont nous préciserons la valeur par le raisonnement et par l'expérimentation.

El. Bernard, m'a-t-on raconté, avait coutume, quand il était arrivé à quelque conclusion, d'en faire la critique, avec la ferme volonté de la démolir, si possible. Quand il ne parvenait pas à la renverser malgré tous ses efforts, mais alors seulement, il l'acceptait comme valable et la publiait. Grâce à cette sage pratique, à laquelle il fut généralement fidèle, le grand physiologiste a laissé une œuvre qui a résisté à l'action destructrice de trois quarts de siècle. En pourrait-on dire autant de l'œuvre de physiologistes qui se sont dispensés de cet indispensable contrôle? Qu'en reste-t-il le plus souvent, sinon quelques débris?

Poursuivons notre comparaison : le zoologiste a reçu un échantillon; il l'a classé dans sa collection en une place plus ou moins en vue, selon l'importance qu'il lui semble présenter. Mais un échantillon ne lui suffit pas : il pourrait représenter dans son espèce une anomalie, ou tout au moins une variété et, en lui, quelques caractères pourraient être prédominants, qui sont atténués dans la majorité des individus de l'espèce, ou inversement. Le collectionneur se met donc en quête d'un certain nombre d'échantillons, d'individus appartenant au même groupe; il les juxtapose à l'échantillon primitif et peut alors, sans risquer de tomber dans l'erreur, donner une description applicable à tous les individus d'une même espèce, à laquelle il ajoute, s'il le juge bon, une notice sur les diverses variétés. Le biologiste l'imité; il ne se contente pas d'une seule expérience pour répondre à une question énoncée sous forme d'hypothèse; il la répète sur une série

d'animaux et note soigneusement les résultats essentiels et les variétés de détail, et il la répète jusqu'à ce que l'ensemble des manifestations expérimentales représente un tout compact, homogène, dans lequel les éléments diffèrent tout juste par des nuances. S'il se trouvait, dans la série d'essais, auxquels il vient de se livrer, quelque résultat discordant, il se garderait bien de le supprimer; il en chercherait la cause dans une différence des conditions de l'observation et cela l'amènerait peut-être à d'importantes constatations. D'ailleurs, s'il n'y réussissait pas, il noterait consciencieusement ce résultat aberrant pour ne le point perdre, comme le zoologiste conserve précieusement en une vitrine spéciale les échantillons anormaux; souvent le développement de la recherche expérimentale donne une solution simple à la petite énigme posée par le cas spécial.

Après avoir *multiplié les expériences*, le biologiste doit s'appliquer à *généraliser*. En étudiant une espèce animale, le zoologiste a reconnu un caractère qui lui a paru présenter quelque intérêt. Il le recherche dans les espèces voisines du même groupe, dans les espèces des groupes voisins et au delà, et, selon que ce caractère est spécial à l'espèce qu'il a étudiée, ou se retrouve dans d'autres espèces, il lui donne une importance plus ou moins grande, au moins au point de vue statistique. Le biologiste ne saurait procéder autrement : un fait a été observé par lui; une signification a été donnée de ce fait, bien établi par une série d'expériences et d'observations concordantes; il importe de savoir avec quelle fréquence on le rencontre, non seulement dans le domaine qu'on exploite, mais encore dans les domaines voisins. Après avoir appliqué toute son attention à la question de *signification*, qui est une question de *qualité*, on ne néglige pas la question de *généralité* qui est une question de *quantité*.

Pour connaître la valeur d'une hypothèse que nous avons énoncée, nous instituons une expérience, et, comme il a été dit, nous la répétons maintes fois. Cela peut suffire, si l'expérience a été bien conçue et si ses résultats sont nets et précis. Mais, ici encore, on aurait tort de ne pas tenir compte du facteur masse ou quantité. La conclusion à laquelle nous sommes arrivés acquiert incontestablement beaucoup plus de valeur et est acceptée beaucoup plus facilement et favorablement si on y arrive par plusieurs chemins différents. Dès lors, il semble qu'il soit au moins avantageux de répondre à la question-hypothèse *par plusieurs séries d'expériences* (quand notre imagination nous permet de nous offrir ce luxe scientifique), conçues sur des plans divers. C'est un luxe, bien entendu, mais il n'est pas mauvais de pouvoir, même en science, faire occasionnellement le grand seigneur.

- A vouloir trop généraliser pourtant, on peut risquer de commettre une faute, et qui consisterait à attribuer une importance exclusive à la quantité, j'entends par là qui consisterait à se contenter de faire une étude superficielle, une inspection sommaire de faits nombreux, ou de groupes de faits nombreux, sans examiner avec soin et jusque dans les détails, l'un au moins d'entre eux : les conclusions d'une recherche scientifique ne sont solides et durables, rappelons-le, qu'à la condition de s'appuyer sur une *étude aussi complète que possible*, exactement et minutieusement conduite. Il est nécessaire, pour ne pas tomber dans cette faute, après avoir sondé le terrain sur un assez vaste espace, de faire des fouilles profondes et persévérantes là où l'examen sommaire préalable aura conduit à penser que sont accumulées les plus grandes richesses scientifiques. Reconnaître les différents filons d'une mine est bien; en exploiter un à fond est mieux; les autres constituent des réserves pour l'avenir.

En généralisant d'ailleurs, pourvu qu'on le fasse avec soin et avec méthode, on recueille fréquemment des données singulièrement utiles : on relève ici un détail, là une particularité, là enfin une anomalie, qui pourront rendre dans la suite d'éminents services, pour résoudre quelques-uns des problèmes qui se poseront devant l'expérimentateur.

Observer des faits, imaginer une hypothèse, en déterminer la valeur par une ou plusieurs séries d'expériences judicieusement instituées, fixer la signification ou plus exactement une signification des faits et s'assurer de l'excellence de cette signification par une critique serrée, généraliser expérimentalement les résultats, sans oublier qu'une étude doit être poussée à fond : telles sont les directions que je proposerai aux jeunes gens qui entrent dans la carrière scientifique.

Mais observer des faits, en fixer les conditions, déterminer leur signification ou même quelques-unes de leurs significations ne suffit pas à certains, parmi les nôtres. Ils veulent encore prévoir de nouveaux faits, avant d'être en mesure de les connaître, et en fixer par avance, sans les avoir encore observés, la signification; ils étouffent dans les limites du Connu; il leur faut l'espace infini de l'Inconnu pour y respirer largement. Alors *ils promulguent une théorie*, sorte de système philosophique destiné à grouper, le plus souvent artificiellement, les faits connus et inconnus d'un même ordre ou de plusieurs ordres voisins, à en fournir une interprétation en quelque sorte dogmatique, à les faire concourir à la démonstration à posteriori d'une doctrine qu'ils ont conçue à priori.

Dans certains milieux scientifiques, on professe pour les *Théoriciens* une admiration sans bornes; on les tient pour infiniment supérieurs aux *Expérimentateurs* : ils se sont élevés au-dessus des matérialités de la science; ils planent

dans la zone des idées : gloire à eux ! Telle n'est pas mon opinion : je considère les théoriciens comme des personnages infiniment dangereux, et j'estime qu'il faut s'armer et se défendre vigoureusement contre eux ; et je m'explique.

Sur les *faits* eux-mêmes, il ne saurait exister de désaccord entre les observateurs. Qu'on le constate à l'aide des organes sensoriels, ou à l'aide d'instruments spéciaux aptes à le manifester, à l'enregistrer, à le mesurer, le fait, pourvu que l'examen se fasse dans des conditions rigoureusement déterminées, ne saurait différer selon l'observateur : il est catégorique, absolu, tranchant.

La signification du fait observé peut varier suivant le savant qui l'a établie ; il peut donc y avoir discussion au sujet d'une signification énoncée et proposée à l'approbation du monde scientifique, discussion, mais pas dispute, mais pas guerre, car on ne se bat pas pour une classification. Or la discussion peut conduire au progrès, à la lumière, quand elle est entre hommes possédant certaines qualités intellectuelles et morales : souvent, on arrive, en fin de discussion, à une conclusion ferme et qui ne rencontre plus d'opposant. Parfois, sans doute, il faut se résoudre à conclure une sorte de compromis, auquel chacun peut d'ailleurs se rallier sans que son amour-propre soit blessé : il ne s'agit, répétons-le, que de classification, et personne ne songerait à sacrifier sa tranquillité, ses biens et sa vie pour prouver l'excellence de sa classification !

Il en est tout autrement pour les théories. Une *théorie*, c'est un dogme, basé sur quelques raisons de croire. Est-elle conforme à la réalité, à la vérité ! Peut-être, mais nous ne le savons jamais de façon certaine. Nous l'acceptons ou nous la rejetons pour des raisons tout à fait personnelles dans la plupart des cas, et qui ne sont pas toujours exclusivement scientifiques. Nous l'acceptons, et,

par là, nous faisons un *acte de foi*; nous la rejetons, et, par là, nous faisons un acte de doute. Or, faire un acte de foi engage en vérité l'homme tout entier, jusques et y compris la conscience; et persister dans sa foi devient en quelque sorte une question d'honneur. Oh! je le sais : on dit et on répète que la théorie n'est que provisoire, qu'on est prêt à l'abandonner, à dater du jour où les faits seront venus en démontrer l'inexactitude, etc. Mais, en réalité, bien rares sont ceux qui ont renié une théorie qu'ils avaient proposée jadis, ou une théorie qu'ils avaient acceptée d'enthousiasme, et avec laquelle ils s'étaient compromis; le plus grand nombre d'entre eux se bouchent les oreilles pour ne point entendre les faits qui crient et se ferment les yeux pour ne point voir les faits qui éblouissent, afin de demeurer envers et contre tout, fidèles à leurs théories.

Et puis les théories — j'entends les grandes théories — dépassent les limites du laboratoire. On les proclame de coutume dans les sociétés savantes, dans les académies, dans les périodiques scientifiques. Les journaux quotidiens, les revues les plus diverses en entretiennent lyriquement leurs lecteurs; les conférenciers en parlent à leurs auditeurs d'une voix vibrante; les autorités gouvernementales approuvent solennellement et félicitent officiellement. Les théoriciens ont pris position devant le grand public : peuvent-ils, sans déchoir, changer d'attitude?

On assiste alors souvent à un spectacle lamentablement triste. Le théoricien, qui n'est pas nécessairement un homme sans valeur scientifique, quand il veut bien daigner expérimenter, le théoricien devient semblable à l'avocat qui défend son client malgré l'évidence de son crime, semblable au politicien qui exalte son parti, même pour ses fautes et ses lâchetés, qu'il affirme être des actes de vertu et de courage. Parmi les faits qui sont mis au jour, le théoricien fait automatiquement un partage : il retient

ceux, même les plus modestes, qui semblent lui donner raison; il néglige les autres, même les plus nets, les plus précis, les plus démonstratifs, s'ils semblent le condamner. Aveuglé par sa passion, c'est-à-dire par son amour immodéré pour sa théorie, il recourt, pour la défendre, à tous les moyens, avouables ou non, car tous les moyens pour lui sont devenus bons. *Il a cessé d'être un homme de science, il est un homme de parti-pris.*

Cherchez des faits et classez-les, vous serez les *ouvriers de la science*; imaginez ou acceptez des théories, vous en serez les *politiciens*.

On prétend, il est vrai, que les théories ont au moins un avantage, et un avantage éminent, c'est de *susciter des recherches expérimentales*, destinées à en fixer la valeur, et qu'ainsi elles deviennent évocatrices de faits, donc utiles, au premier chef, au progrès scientifique. Et je ne nie pas qu'il en soit quelquefois ainsi. Aussi, malgré ce que j'ai dit tout à l'heure, j'admettrais les théories, exclusivement comme moyen de travail du reste, et exclusivement pour les vieux expérimentateurs, qui, pour en avoir tant vu s'effondrer misérablement, professent à l'égard des théories un profond scepticisme, mais non pour les jeunes, qui trop souvent les acceptent comme une vérité révélée et font fléchir les faits positifs devant la majesté du dogme; — j'accepterais les théories, dis-je, s'il n'y avait aucun autre procédé de recherche, moins dangereux et tout aussi fécond, capable de les remplacer dans cet office. Or cet autre procédé existe : c'est celui dont j'ai tracé tout à l'heure les grandes lignes. Il consiste à observer des faits, à imaginer une hypothèse (une hypothèse n'est pas une théorie, c'est tout simplement une interrogation), à juger de la valeur de cette hypothèse par l'expérience, à déterminer la signification de cette expérience et à faire la critique vigoureuse et serrée de cette signification.

Dans le livre que je présente aujourd'hui, on ne trouvera aucune théorie qui me soit personnelle; je les ai impitoyablement écartées de mon exposé, comme je les avais impitoyablement ignorées durant les longues années de recherches. Et pourtant mon travail renferme bien des faits nouveaux et que les théoriciens n'avaient sans doute pas prévus.

D'ailleurs, si les significations que j'ai proposées des faits observés m'ont rendu des services, en orientant mes recherches vers les territoires fertiles, je sais que ces classifications sont relatives, et, s'il plait à mes confrères en biologie d'en proposer d'autres plus conformes à leurs besoins, j'en n'aurai rien à défendre, rien à sauvegarder, je n'aurai pas de polémique à engager, pas de plaidoyer à présenter, par conséquent pas de faits à supprimer ou à mutiler. Je pourrai conserver sans peine le calme nécessaire à la recherche scientifique : le pourrais-je, si j'avais édifié une théorie qu'on tenterait de démolir? Ne devrais-je pas faire la guerre? Car on fait la guerre dans le domaine scientifique pour défendre une théorie, comme on fait la guerre dans le domaine politique pour prouver l'excellence d'une doctrine sociale, d'un système politique, voire d'une idée religieuse ou philosophique; mais on ne la fait pas, que je sache, pour établir l'excellence d'un classement. J'irai même plus loin : si les faits que j'ai découverts comportent plusieurs significations, je ne pourrai que m'en réjouir, constatant par là leur importance et leur valeur, car importance et valeur résultent de la multiplicité des usages possibles.

Oh! sans doute, à la fin d'une journée de travail expérimental, durant laquelle j'avais constaté des faits qui me paraissaient intéressants, j'ai laissé errer mon esprit au pays de l'imagination et du rêve, et volontiers vagabondé au jardin des illusions; mais tout s'est dissipé durant la

nuit, et, le lendemain matin, en regagnant mon laboratoire, je n'en avais conservé nul souvenir. Ainsi fait la mère, après une dure journée de travail : assise auprès du berceau de son enfant qui dort, elle rêve de l'avenir de ce petit, et de voir se dérouler devant elle les phases successives de cette vie, qui doit être toute de joies, de bonheurs, de succès, de triomphes, elle sourit longuement, délicieusement. Le lendemain, elle reprend sa tâche quotidienne, redevenue grave et sévère au contact des réalités.

Jeunes gens qui me lisez, si vous voulez ne pas connaître l'amertume des désillusions scientifiques, ne vous abandonnez pas à la douceur trompeuse des théories. Jeunes gens, écoutez le vieil expérimentateur que je suis, *gardez-vous des théoriciens, gardez-vous des théories!*

Pour réussir à faire progresser la science biologique expérimentale, il ne suffit pas de suivre une bonne méthode de travail, il faut encore posséder certaines qualités morales, au moins à un certain degré, et s'efforcer de les développer toujours davantage. C'est, à mon avis, un point fort important, et que je demande la permission d'exposer avec quelque précision.

A l'origine de maintes découvertes scientifiques, il y a une observation faite par hasard, que l'expérimentateur a saisie, disséquée, interprétée et discutée, pour lui arracher les secrets qu'elle recèle. C'est une observation faite par hasard, qui a conduit Pasteur à la découverte des vaccins; c'est une observation faite par hasard qui a conduit Ch. Richet à la découverte de l'anaphylaxie pour les congestines; c'est une observation faite par hasard qui m'a con-

duit moi-même à la découverte de la séro-anaphylaxie et des protéo-anaphylaxies. Mais *le Hasard*, en biologie tout au moins, ne comble pas de ses faveurs tous et chacun ; il exige, semble-t-il, de ses protégés une qualité, la *curiosité scientifique*, c'est-à-dire cette disposition d'esprit qui fait que celui qui la possède ne se contente pas de regarder distraitement les faits qui se présentent, et d'en donner, sans plus ample informé, une interprétation quelconque, la première qui s'offre à lui, mais examine le fait avec une attention soutenue, répète son examen, aussi longtemps qu'il le faut pour discerner les particularités constantes et les éléments variables, décrit, analyse, mesure, contrôle, critique, interprète, et, pour justifier son interprétation, conçoit une expérience qui en démontrera le bien-fondé ou l'inanité.

Quand j'étais étudiant en Sorbonne, mon vieux maître en physique, le père Desains, comme nous l'appelions, nous avait conté une anecdote qui m'avait vivement frappé. Un chimiste allemand des plus renommés avait, paraît-il, observé, comme résidu de je ne sais quelle préparation chimique, un liquide rougeâtre, émettant des vapeurs fort irritantes. Sans s'attarder à en faire l'étude, ou même un examen sommaire, l'illustre savant avait décrété que c'était du chlorure d'iode. Balard, qui était, au point de vue scientifique, extrêmement inférieur au chimiste allemand — c'était tout au moins l'opinion du père Desains — observa la même substance, comme résidu de la même préparation chimique, par hasard, aussi, comme le chimiste allemand. Mais Balard avait cette curiosité scientifique, dont je m'occupe présentement : il prit le liquide, l'examina, le soumit à divers essais, constata que ses propriétés le différenciaient des autres corps chimiques connus, qui présentaient les mêmes apparences ; il fut ainsi conduit à le considérer comme un

corps nouveau, qu'il reconnut être un corps simple. Balard le curieux avait découvert le brome, et par cette curiosité même, il s'était montré — je demande pardon à mon vieux maître de le contredire — infiniment supérieur, au point de vue scientifique, au chimiste allemand.

L'expérimentateur doit avoir l'esprit simple, clair, précis, et ces qualités doivent se manifester aussi bien dans le choix du travail et dans sa limitation, que dans l'énoncé des hypothèses, c'est-à-dire des questions posées, ou dans la conception des expériences, c'est-à-dire de la préparation des réponses.

Une observation a été faite, qui peut provoquer une série d'hypothèses ou de questions, orientant la recherche dans des directions diverses; l'expérimentateur en choisira une, une seule, celle qui lui paraîtra la plus féconde en résultats, ou de solution plus facile, et délaissera toutes les autres, au moins provisoirement; grâce à quoi, une seule question sera posée, à laquelle il pourra se consacrer tout entier. Il limitera rigoureusement son sujet et en fixera avec précision les frontières, afin de ne pas se laisser entraîner à pousser des pointes de ci de là, qui le détourneraient de l'objet essentiel de sa recherche. Il s'en tiendra au principe de l'unité, se rappelant le bon vieux proverbe : *qui trop embrasse mal étreint*.

La question posée devra l'être de telle façon qu'elle comporte une réponse, et que cette réponse puisse être nette et se formuler par oui ou par non, autant que possible. Les réponses ambiguës, approximatives, pleines de réserves et de sous-entendus ne sont pas pour assurer le progrès, et on doit les condamner. Mais encore faut-il que la question ait été posée d'une certaine façon : le coupable des obscurités d'une discussion n'est pas toujours l'interpellé qui répond vaguement; c'est souvent l'interpellateur qui l'a mal interrogé.

A une question catégoriquement posée doit correspondre une réponse catégorique. Le biologiste s'appliquera donc à préparer cette réponse, en instituant une expérience capable de la fournir. Il n'est pas possible du reste de fixer à cet égard une règle de conduite : c'est affaire d'imagination claire et limpide, qualité psychologique qu'on peut posséder à divers degrés, qu'on peut d'ailleurs toujours perfectionner, si l'on veut bien s'y appliquer avec une inlassable volonté.

Un sujet bien limité, une question clairement posée, une expérience pouvant conduire à une solution limpide, une réponse catégorique, voilà quelques-unes des conditions d'une recherche expérimentale fructueuse. Cela suppose chez l'expérimentateur ces qualités psychologiques que nous appelons *la clarté et la précision*.

Parmi toutes les qualités que doit posséder l'expérimentateur, il n'y en a sans doute aucune qui ait plus de valeur pour lui que la ténacité. Il a conçu un plan d'expériences, destinées à fixer la valeur d'une hypothèse ; il les réalise, mais, au lieu de trouver dans les résultats de ces essais pratiques une réponse nette, claire, précise à la question posée, il n'obtient que des à-peu près, quand ce ne sont pas des incohérences. Il a voulu, pour mieux faire, résoudre une question scientifique par diverses méthodes, afin de donner à sa solution plus de fermeté et de solidité, et les méthodes employées conduisent à des résultats discordants, au moins en apparence. Va-t-il se laisser aller au découragement, abandonner la partie, parce que des difficultés se sont présentées ? Si oui, qu'il renonce à la carrière expérimentale, car, pour l'expérimentateur, le chemin est semé d'obstacles, qu'il lui faut nécessairement surmonter, s'il veut progresser et aboutir. Celui-là seul est apte à expérimenter qui éprouve une âpre jouissance au contact des difficultés, qui va s'acharner à

les résoudre, et qui y consacrera tout son temps, toutes ses forces, toute son énergie, toute son âme. Il recherchera d'abord, et jusqu'à ce qu'il l'ait trouvée, la raison des incohérences expérimentales, qui l'ont si fort ému, et il la découvrira à peu près toujours dans une imprécision de quelques-unes des conditions de ses expériences : avec un peu d'attention, il en viendra à bout. Il examinera ses procédés de recherche, en fera la critique la plus rigoureuse, en fouillera les qualités et les défauts, pour éliminer ceux qui sont entachés de quelque vice et qu'il avait acceptés tout d'abord trop légèrement. Et cela suffira le plus souvent pour écarter l'obstacle; pas toujours pourtant, et il se peut que, malgré ses efforts et malgré son application, la difficulté demeure insurmontée, peut-être insurmontable. Doit-il renoncer à sa recherche, s'il ne veut pas piétiner indéfiniment sur place? Oui et non. Continuer à travailler comme il l'a fait, pour arriver au fond d'un cul-de-sac ou au pied d'une falaise abrupte, ce ne serait plus de la ténacité, ce serait de l'entêtement, et si la ténacité est une vertu, l'entêtement est un vice, ou tout au moins un défaut : l'expérimentateur n'insistera donc pas indéfiniment. Mais, sous peine de manquer de ténacité, c'est-à-dire de commettre une faute — faute de caractère —, il ne renoncera pas définitivement à la solution du problème; il en suspendra provisoirement l'étude, mais il y songera toujours. N'ayant pu aborder l'obstacle de front, il s'appliquera à le tourner, et bien souvent il y réussira, tantôt avant qu'il soit longtemps, et parce qu'il a imaginé quelque ingénieux artifice, tantôt après des mois et des années, durant lesquels il n'a pas oublié, et parce que des faits nouveaux lui ont ouvert des voies nouvelles, par lesquelles il peut progresser pour arriver à son but. Il est rare que la ténacité ne soit pas récompensée, — à une condition pourtant, c'est que cette ténacité soit

essentiellement active ; j'entends par là que l'expérimentateur réfléchisse et médite longuement sur les questions posées, sur les résultats obtenus, sur les possibilités expérimentales. Ce n'est pas en effet dans l'agitation d'une vie mondaine, ce n'est pas dans les causeries académiques, ce n'est pas dans les bavardages de laboratoire, c'est dans la *méditation* solitaire, profonde, soutenue, persévérante que la lumière se fait, que les significations se précisent, que les expériences se conçoivent, que les conclusions se dégagent. *Pour faire quelques progrès dans les sciences expérimentales, il faut beaucoup méditer.*

A plusieurs reprises, dans cet exposé, il a été question de la nécessité de contrôler les faits observés, de discuter les interprétations qu'on en propose et la signification qu'on leur donne, afin de n'accepter pour vrai et pour valable que ce qui a subi l'indispensable épreuve de la critique scientifique. Cela suppose une disposition spéciale de l'esprit et qu'on ne développe malheureusement guère dans les écoles, dans les collèges, peut-être même dans les facultés, le *sens critique*, c'est-à-dire cette tendance de l'esprit à rechercher la valeur vraie des faits et des résultats, des méthodes et des conceptions, ce besoin impérieux de contrôle serré, de justifications abondantes, d'explications précises, qui fait que nous n'acceptons comme définitives que les conclusions qui ont victorieusement résisté à l'assaut qu'on a mené contre elles. L'esprit critique n'a d'ailleurs rien de commun avec l'esprit d'opposition systématique ou avec l'esprit de dénigrement : l'esprit critique recherche la vérité et déteste par dessus tout l'erreur ; c'est un esprit éminemment sain ; l'esprit d'opposition systématique prend le contre-pied de toute proposition, de toute conclusion, sans chercher à en connaître la valeur ; l'esprit de dénigrement recherche partout

le mal et l'invente au besoin là où il ne le trouve pas : esprit d'opposition systématique et esprit de dénigrement sont des esprits éminemment morbides. On cultivera en soi l'esprit critique, auquel on ne saurait donner trop de force et trop de vigilance; on arrachera les deux autres, et si, par hasard, ils bourgeonnaient quelque jour sur une vieille racine qu'on n'aurait pas extirpée, on veillera soigneusement à ce que cette pousse soit coupée aussitôt que parue, comme fait l'agriculteur pour les ronces et pour les chardons.

Nous avons insisté ci-devant sur la nécessité d'introduire dans les recherches expérimentales des mesures exactes, pouvant s'exprimer par des nombres et de ne pas se contenter de résultats approximatifs ou superficiels. Or, dans un phénomène biologique, il y a généralement des manifestations multiples intéressant telle ou telle fonction, tel ou tel organe : pour mesurer ce phénomène et en connaître les lois exactes, il est nécessaire de choisir, parmi les manifestations diverses, celles qui se prêtent à une mesure, d'une part, et qui peuvent être considérées légitimement comme *représentatives du phénomène*, d'autre part. On pourrait sans doute choisir arbitrairement l'une de ces manifestations, mais la recherche prendrait alors un caractère purement empirique, et ce n'est pas ce que nous voulons. Il sera par conséquent nécessaire, avant toutes choses, d'étudier le phénomène, à la connaissance duquel nous nous appliquons et dont nous désirons trouver les mesures : nous ferons varier les divers éléments qui peuvent intervenir dans le phénomène considéré, — et il y en a généralement beaucoup — l'un après l'autre; nous obtiendrons des résultats qui doivent être concordants; nous n'hésiterons pas à faire des *expériences en séries*, en augmentant progressivement et régulièrement la variable, et nous recommencerons ce travail, en faisant varier toutes

les conditions, chacune isolément ou plusieurs à la fois, les autres restant rigoureusement fixes. C'est là une *œuvre de patience*, de méritoire patience, parce que le travail est long, fastidieux et pénible souvent, et parce que les conclusions, lentes à venir, n'apportent pas de résultats brillants, enthousiasmants. Mais, ne l'oublions pas, sans patience, il n'y a pas de méthode précise, par conséquent pas de résultats précis.

Patience méritoire, car elle suppose une *inlassable maîtrise de soi*. Les idées d'expériences sont là nombreuses qui vous obsèdent ; les applications pratiques sont là qui se présentent de toutes parts ; la tentation est vive, impérieuse, tyrannique de laisser provisoirement de côté des recherches obscures et de très longue haleine. On y reviendra plus tard ; on bouchera les trous après que l'œuvre, à peu près présentable, aura été présentée ; en attendant, on les masquera, on les dissimulera : c'est chose si facile, car les experts bien souvent se contentent des apparences. Vous recevrez des félicitations, vous provoquerez même quelques jalousies. Quant à boucher les trous, vous savez bien qu'il n'en sera plus jamais question : l'homme qui n'a pas eu la force de freiner à fond ne saurait avoir celle qu'il faut posséder pour revenir en arrière. Il s'est laissé entraîner une première fois par le flot d'idées qui l'assaillaient ; comment, après avoir cédé, pourrait-il plus tard résister ? Et son œuvre sera instable, parce que ses assises sont trop faibles et trop percées à jour ; elle ne résistera pas à l'épreuve du temps. A son imagination qui veut l'entraîner, l'expérimentateur doit savoir dire, quand il le faut, un non catégorique, intransigeant, définitif : l'expérimentateur doit posséder la pleine et entière maîtrise de soi.

Je n'ai pas la vaniteuse prétention de croire qu'ainsi se trouve tracé le dessin complet de l'expérimentateur : ce

n'est là qu'une première et bien imparfaite esquisse, mais elle me semble indiquer les grandes lignes du sujet.

*
**

Le lecteur trouvera probablement cette préface bien longue, et pourtant je lui demanderai la permission d'ajouter encore quelques mots.

En général, le jeune homme qui veut devenir expérimentateur, après avoir acquis dans les universités les connaissances classiques fondamentales en physiologie et en biologie, s'attache à un *Maître*, auquel il demande, avec l'hospitalité du laboratoire, l'initiation aux méthodes de recherches scientifiques et l'éducation biologique, telle qu'elle résulte des conseils proposés dans le cours des conversations confiantes et franches du laboratoire et des exemples donnés par le maître dans la pratique des investigations physiologiques. Et souvent le jeune biologiste, dominé par le maître, qui peut être un causeur brillant et un merveilleux entraîneur d'hommes, ébloui par l'éclat des découvertes qui se succèdent précipitamment, empoigné par la puissance des applications utilitaires, germant, poussant, fleurissant et fructifiant sans discontinuité sous l'influence vivifiante du grand biologiste, le jeune biologiste, dis-je, va s'efforcer de l'imiter en tout et pour tout, va chercher à lui ressembler de façon parfaite, va s'appliquer à s'identifier à lui et à se fondre en lui. Son admiration infinie va lui faire perdre son indépendance et son originalité intellectuelles.

Parfois aussi — le cas n'est pas si rare — le jeune homme qui dit vouloir devenir un expérimentateur, cherche avant tout un moyen d'arriver à une éminente situation scientifique et plus encore juxta-scientifique, ou même extra-scientifique. Durant ses années universitaires, il a appris à connaître les puissants de la science : après mûre

réflexion, sans emballement, il en a choisi un, auquel il se lie, et qui sera, non pas son maître, mais, comme on dit si justement dans le langage des écoles, son *Patron*, c'est-à-dire l'homme dont il cherche à s'assurer l'influence pour la faire servir à ses desseins, dût-il, pour y réussir, sacrifier toute indépendance et toute originalité, dût-il devenir asservi.

Et c'est ainsi que ces deux qualités majeures, *l'esprit d'indépendance* et *l'esprit d'originalité*, sont réprimées et stérilisées longuement et sûrement par les enthousiastes et par les arrivistes pour des raisons diverses, mais avec un égal succès. Et c'est pourquoi le travail scientifique, au temps présent, est souvent, chez les jeunes, si terne, si gris, si triste : il lui manque ces caractères, qui sont ceux de la santé robuste et de la vie libre, *la spontanéité* et *l'imprévu*.

Des arrivistes, mieux vaut ne pas parler. Mais aux autres, à ceux qui ont le feu sacré, je crierai de toutes mes forces : gardez jalousement, jeunes gens, votre indépendance et votre originalité. Honorez, comme il convient, votre maître et respectez-le sincèrement. Mais n'acceptez ses directions que si elles vous semblent justifiées, et seulement dans la mesure où elles respectent votre indépendance et votre liberté. Ne suivez ses exemples qu'à bon escient, c'est-à-dire s'ils vous paraissent bons, nobles, dignes. Si vous parlez science avec le maître, interrogez, discutez ; n'accueillez pas ses dires, tous ses dires sans réserves et sans critique. Critiquez avec modération certes, et avec déférence surtout, mais critiquez avec fermeté.

Et si, de vouloir conserver, avec votre indépendance, votre dignité d'homme, vous éprouvez quelquefois des ennuis, des difficultés et le reste, gardez quand même votre indépendance, et gardez-la farouchement : un jour viendra pour vous où vous vous en félicitez grandement. Vous n'aurez pas connu, sans doute, les honneurs officiels et les

gloires mondaines, toutes vanités qu'il vous eut fallu payer du prix de votre liberté de pensée; n'en soyez ni émus, ni attristés; un jour viendra où vous en serez heureux infiniment.

Conservez votre originalité : elle est la résultante des douces et bienfaisantes influences qu'ont exercées sur vous vos parents, vos amis, les hommes de votre petite province natale. Par respect et par reconnaissance pour eux, conservez votre originalité, vous le leur devez.

Conservez votre originalité : c'est elle qui donnera à votre œuvre scientifique sa franchise, sa grâce, son élégance, sa chaleur et sa vie, parmi tant d'œuvres artificielles, banales, communes, froides et cadavériques, car l'originalité... c'est la coiffe angevine parmi les chapeaux parisiens. »

MAURICE ARTHUS.

INTRODUCTION

Quelques indications, sommaires d'ailleurs, me paraissent nécessaires pour permettre au lecteur de s'orienter au milieu des très nombreuses expériences (environ 2.000) que j'ai réalisées pour construire l'œuvre scientifique dont cet ouvrage renferme l'exposé.

En voulant préparer un sérum de lapin précipitant le sérum de cheval, afin d'entreprendre des recherches sur le sort des protéines étrangères introduites dans l'organisme vivant, j'ai constaté, par hasard, les accidents locaux et généraux, produits par l'injection sous-cutanée ou intraveineuse de sérum de cheval chez le lapin, ayant préalablement reçu quelques injections sous-cutanées du même sérum.

Le fait ainsi observé m'ayant paru intéressant, je me suis appliqué à en faire l'étude méthodique et précise, en utilisant les procédés techniques et l'instrumentation physiologiques, en m'inspirant surtout de l'esprit physiologique expérimental.

Conformément au principe énoncé dans la préface de ce livre, j'ai fait une étude rigoureusement limitée au lapin et au sérum de cheval, au moins pour commencer, mais je l'ai poussée à fond. J'ai analysé et décrit les accidents locaux, les accidents généraux primaires, les accidents tardifs de la séro-anaphylaxie du lapin — recueilli des courbes de pression artérielle et de respiration, grâce auxquelles, j'ai pu connaître le moment et la durée, la brusquerie et la grandeur de la dépression, le moment, la durée, la grandeur de l'accélération respiratoire,

éléments importants de la crise d'anaphylaxie — noté avec exactitude les modifications de la coagulabilité du sang, la production de mouvements intestinaux exagérés, et l'expulsion de bols fécaux, etc., — reconnu la mort foudroyante et décrit ses rapides prodromes. Cette étude préliminaire m'a fourni des données sur les éléments essentiels de la reconnaissance de l'état d'anaphylaxie, et des moyens sûrs pour en déterminer la grandeur.

Poursuivant cette étude préalable, je fixai le nombre des injections préparatoires nécessaires pour créer l'anaphylaxie et la durée de l'incubation; je déterminai l'influence des voies d'introduction et de la dose injectée; je caractérisai, dans le sérum, les substances anaphylactisantes et les substances toxiques, comme étant les protéines de ce sérum; je découvris la stabilité remarquable de la séro-anaphylaxie, etc.

En possession de ces très nombreux résultats, je m'appliquai à rechercher s'il était possible de généraliser, et de généraliser dans deux sens, à savoir : existe-t-il des substances autres que le sérum de cheval, capables de développer un état analogue à la séro-anaphylaxie, chez le lapin; — la séro-anaphylaxie peut-elle être engendrée chez des animaux autres que le lapin.

Je fus ainsi amené à reconnaître l'ovo-anaphylaxie, la pepto-anaphylaxie, la gélatino-anaphylaxie du lapin, et en général les protéo-anaphylaxies, toutes les liqueurs protéiques paraissant aptes à provoquer un état d'anaphylaxie. Ces protéo-anaphylaxie du lapin ne diffèrent d'ailleurs pas essentiellement de la séro-anaphylaxie : mêmes conditions d'établissement, d'incubation, de manifestation, à quelques détails près. Je notai incidemment la non-spécificité de la réaction d'anaphylaxie du lapin.

Puis je recherchai si le chien présente, comme le lapin, un état anaphylactique, d'abord en le traitant par le sérum de cheval, puis par le blanc d'œuf. J'obtins des résultats positifs et reconnus la frappante ressemblance des manifestations d'anaphylaxie du chien et des manifestations bien connues des physiologistes de son intoxication par les peptones.

En voulant étendre plus loin encore ma généralisation, je constatai que le chien préparé par injections de peptone présente des accidents plus graves que le chien neuf, quand on injecte des peptones dans ses veines, et je montrai l'importance de cette constatation.

Mes premières observations, faites sur le lapin, dans lesquelles le sérum de cheval, inoffensif pour le lapin neuf, se montre toxique pour le lapin préparé par injections préalables de ce même sérum, m'avaient conduit à rapprocher ces faits de faits antérieurement publiés par Ch. Richet sous le nom d'anaphylaxie, et c'était que le chien qui avait reçu une injection préalable de liqueurs contenant des substances dénommées congestines, présentait une sensibilité plus grande que le chien neuf à l'action toxique de ces substances. Pour insister sur le rapprochement que je faisais, je désignai les faits que je venais d'observer sous le nom de séro-anaphylaxie.

L'emploi de cette expression, anaphylaxie, était toutefois prématuré, car l'identité n'était pas évidente entre les faits de Ch. Richet et ceux que j'avais notés. Ch. Richet parlait d'une substance toxique, dont il constatait l'hypertoxicité; je parlais d'une substance inoffensive, dont je notais la toxicité pour les animaux préparés. Mais l'identité des deux états devient évidente, si on considère la pepto-anaphylaxie : la peptone est toxique pour le chien neuf, et les accidents qu'elle provoque ressemblent singulièrement aux accidents que déterminent les congestines; la pepto-anaphylaxie du chien est donc une anaphylaxie type congestine; — la peptone n'est pas toxique pour le lapin, comme le sérum de cheval; elle provoque chez lui une pepto-anaphylaxie, identique à sa séro-anaphylaxie. Il résulte de ces faits qu'une même substance, agissant sur deux animaux différents, produit une anaphylaxie de l'un ou de l'autre type : n'est-ce pas là la preuve que ces deux types n'en font vraiment qu'un?

L'anaphylaxie du chien pour le sérum, le blanc d'œuf, la peptone est rigoureusement spécifique; elle ne l'est pas pour le lapin : ainsi se révèle à l'observateur la notion de l'influence de l'espèce dans les faits d'anaphylaxie.

Les manifestations de la réaction d'anaphylaxie du chien et du lapin présentent du reste de remarquables ressemblances avec les manifestations de l'intoxication produite chez ces deux animaux par les protéines toxiques, extraits d'organes, sérums toxiques, par exemple, ce qui conduit à considérer les réactions anaphylactiques comme des réactions protéotoxiques.

Ayant, par hasard encore, entendu dire que les chevaux auxquels on faisait des injections sous-cutanées répétées de venin de Cobra, pour obtenir un sérum antivenimeux, présentaient au point d'injection des lésions de nécrose et de gangrène longues à guérir, je me demandai si ces lésions — que je n'avais d'ailleurs jamais vues moi-même — n'avaient pas la même signification que celles que je déterminais par injections de sérum de cheval sous la peau des lapins préparés. Et j'entrepris l'étude des venins, d'abord superficiellement, pour prendre contact, puis à fond, quand il m'apparut que cette étude pouvait fournir de précieux éclaircissements sur les problèmes des protéotoxies, de l'anaphylaxie et de l'immunité. Les venins n'ont pas tardé à se révéler comme étant de merveilleux objets de recherches, d'une part, et comme permettant, d'autre part, de passer par degrés presque insensibles des protéines toxiques, que je connaissais bien, aux toxines microbiennes, dont l'importance scientifique et pratique est universellement reconnue.

Je me mis donc à l'ouvrage, et, suivant le principe posé dans ma préface, j'entrepris tout d'abord une étude des venins étendue et précise, étendue, c'est-à-dire s'appliquant à plusieurs types de venins (car je reconnus bien vite que les venins différaient considérablement de propriétés selon leur origine); précise, c'est-à-dire poursuivie avec les méthodes utilisées déjà pour la séro-anaphylaxie et dans le même esprit.

L'étude des venins permit de constater la variété infinie des symptomatologies des envenimations; mais, grâce à la précision et à la minutie des recherches, il fut possible d'en grouper les accidents en deux catégories: les uns sont des accidents d'intoxication protéique; les autres sont des accidents spécifiques; les premiers s'observent avec tous les venins de quelque origine qu'ils soient; les seconds sont spéciaux à tel venin ou à

tel groupe de venins, auquel ils peuvent servir de caractéristiques. Les accidents d'intoxication protéique sont tantôt graves et bruyants, tantôt modestes et presque dissimulés; ils sont parfois tous également présents et développés, mais parfois aussi quelques-uns s'exaltent pendant que les autres sont tout juste indiqués : en fait, on est en présence d'agents toxiques infiniment variables, mais aussi infiniment précieux par leur variabilité même, en ce sens qu'ils représentent une abondante collection de poisons, dans laquelle le biologiste renseigné pourra choisir l'échantillon qui répond le mieux aux nécessités d'une recherche expérimentale. Les accidents spécifiques sont soit des accidents équivalents à ceux que produit le curare, et que, pour simplifier, j'appellerai accidents curariques, soit des accidents de coagulation sanguine, tels que pourrait les déterminer une solution très active de thrombine, etc. : les premiers ne peuvent évidemment s'observer qu'*in vivo*, mais les seconds peuvent se prêter à une étude *in vitro*, ce qui est remarquablement avantageux dans le cours de maintes recherches.

Cette étude extrêmement longue, hérissée de difficultés, semée d'embûches, ayant atteint un développement suffisant, il fallait l'exploiter, j'allais dire industriellement, c'est-à-dire en s'efforçant de lui faire rendre le maximum.

Et d'abord les venins étant protéotoxiques, il était à prévoir qu'on pourrait reconnaître une anaphylaxie venimeuse comme on avait reconnu une anaphylaxie pour les congestines et pour la peptone. L'expérience justifie cette prévision : il est facile de mettre en évidence l'anaphylaxie pour le venin de Cobra, pour le venin de Daboïa, pour le venin de Cascavel, etc., et voici que l'anaphylaxie cesse d'être une modification organique purement expérimentale; elle s'ouvre un chemin vers la pathologie et vers la clinique.

Les essais d'anaphylaxie venimeuse font d'ailleurs assister à un remaniement étrange des symptomatologies, que je livre à la méditation des médecins, car ils y pourront trouver une image des facies si dissemblables que peut présenter en clinique une seule et même maladie. Mais avant de quitter le laboratoire, je puis encore avantageusement faire servir cette propriété ana-

phylactisante des venins à l'achèvement de leur étude expérimentale, et je n'y manque point, sachant que plus cette étude sera complète, plus facilement et plus abondamment j'en pourrai récolter les fruits.

Dans le cours de ces recherches sur l'anaphylaxie venimeuse un fait remarquable s'était présenté, au moins quand le venin employé était un venin curarisant, le venin de Cobra, par exemple : chez les animaux préparés, l'injection intraveineuse du venin provoquait des accidents protéotoxiques exagérés, mais les accidents curariques étaient rigoureusement normaux, quand la préparation avait été de courte durée ; ils étaient atténués quand la préparation avait été prolongée. De là, résultait cette première conclusion que l'anaphylaxie ne s'observe pas pour toute substance toxique, et cette seconde conclusion qu'un animal peut présenter à la fois un état d'anaphylaxie et un état d'immunité, un état d'anaphylaxie-immunité, peut-on dire. De cet état remarquable, il était nécessaire de donner plusieurs exemples ; je n'ai eu aucune peine à trouver dans ma collection de venins les produits convenables pour y réussir.

On sait, d'autre part, qu'il est possible d'immuniser les animaux contre l'action toxique des venins (les chevaux fournisseurs de sérums antivenimeux sont immunisés contre le venin ayant servi à leur préparation) : donc à l'anaphylaxie précoce succède l'immunité tardive. Assister à cet établissement est un spectacle intéressant, et que j'ai pu suivre aisément, soit en réalisant successivement l'anaphylaxie et l'immunité par injection de venin de Crotale, soit en réalisant successivement l'anaphylaxie, puis l'immunité pour le sérum de cheval. La question du passage de l'anaphylaxie à l'immunité mérite incontestablement d'être développée et étendue ; mais on en possède déjà de remarquables exemples, fournissant des directions précieuses pour les recherches à venir.

Et nécessairement une question se pose : quels sont donc les rapports de l'anaphylaxie et de l'immunité ? Sont-elles deux manifestations distinctes d'un même état organique, d'une même modification organique ? Sont-elles au contraire deux états distincts, indépendants, pouvant se masquer dans leurs

manifestations, mais existant simultanément chez l'animal préparé. Problème redoutable incontestablement, mais dont la solution ne dépassait pas mes capacités, parce que j'avais patiemment étudié l'anaphylaxie du lapin et plus patiemment encore les envenimations.

Si l'anaphylaxie et l'immunité ne sont que deux aspects d'un même état, l'anaphylaxie étant l'aspect primaire, l'immunité étant l'aspect secondaire, deux conséquences s'imposent : et c'est d'abord que l'immunité doit toujours être précédée d'anaphylaxie; et c'est ensuite que l'immunité, chez le lapin, ne doit pas être plus spécifique que l'anaphylaxie.

Or, en préparant les lapins à l'aide de venins curarisants, on ne constate aucune anaphylaxie curarique; la première modification observable, et la seule, est une modification d'immunité, Quant à l'immunité du lapin, elle est spécifique, comme elle est spécifique dans les autres espèces animales; seule, l'anaphylaxie du lapin fait exception par sa non-spécificité.

Les deux états d'anaphylaxie et d'immunité sont donc distincts; il conviendra d'en faire l'étude séparée, en usant d'artifices judicieusement choisis, afin, suivant le précepte de Descartes, afin de diviser la difficulté pour la mieux résoudre. Et rien n'est plus facile que de réaliser les conditions de semblables études, grâce aux documents accumulés dans les recherches de longue haleine poursuivies sur l'anaphylaxie du lapin et sur les venins.

Il faut exploiter à fond les résultats de l'étude des venins, ai-je dit; voici une autre direction. En usant de toxines microbiennes et de sérums antitoxiques, les expérimentateurs nous ont fait connaître quelques propriétés des antitoxines; mais en général, l'étude est pénible, incomplète, révisable. En usant des venins, et des antivenins au contraire, et en recourant aux méthodes d'analyse délicates et précises que j'ai fait connaître, on donne à ces problèmes, relatifs aux rapports des toxines et des antitoxines, des solutions simples et élégantes : on en trouvera des exemples touchant la spécificité de la réaction, la vitesse de cette réaction, l'influence des voies d'introduction et de la date de l'injection, etc.

Je m'arrête, car ce que je viens d'écrire suffira à faire connaître au lecteur le plan général de mes recherches et les idées essentielles qui m'ont dirigé.

Il trouvera encore dans mon livre un essai d'analyse physiologique de quelques manifestations protéotoxiques et anaphylactiques, qui, sans être absolument déplacé, représente pourtant une digression. Il me pardonnera sûrement cette digression (je ne m'y suis pas attardé du reste, et n'ai traité la question que très superficiellement), car il sait bien qu'au cours de sa vie, l'homme aime à revenir de temps en temps à la maison paternelle, pour ne point s'en trop détacher.

Il trouvera enfin un chapitre sur l'holoprotéotoxie, et qui lui paraîtra peut-être renfermer une théorie. Si tel était son sentiment, je le prierais de vouloir bien le relire avec attention : en vérité, il y trouvera des rapprochements, des significations de faits, mais il n'y trouvera rien qui, en dépassant les faits observés, rappelle une théorie proprement dite, car tracer un schéma, présenter une vue d'ensemble, ce n'est pas proclamer une théorie.

CHAPITRE I

LES DEUX FAITS FONDAMENTAUX D'ANAPHYLAXIE

SOMMAIRE. — *Le phénomène de Richet. Injection du poison des tentacules d'Actinies chez le chien et réinjection du même poison. Comment fut découverte l'anaphylaxie.*

Le phénomène d'Arthus. Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin. Le sérum de cheval inoffensif pour le lapin neuf est toxique pour le lapin préparé : accidents locaux, accidents généraux, accidents tardifs de la séro-anaphylaxie. Comment fut découverte la séro-anaphylaxie. — Un mot sur le phénomène de Th. Smith.

A l'origine des études sur les phénomènes d'anaphylaxie poursuivies avec une activité croissante depuis une vingtaine d'années, sont les observations de *Ch. Richet et Portier* sur « *l'action anaphylactique de certains venins* », et celles de *Maurice Arthus* sur les « *injections répétées de sérum de cheval chez le lapin* ».

Les faits observés par *Maurice Arthus* sont aujourd'hui généralement désignés sous le nom de *Phénomène d'Arthus*. Il convient de désigner, par analogie, les faits observés par *Ch. Richet et Portier*, et dont l'étude méthodique a été poursuivie par *Ch. Richet*, sous le nom de *Phénomène de Richet*.

Les deux notes exposant les premières observations de ces physiologistes sont, l'une et l'autre, simples et claires ; nous en transcrivons ici les parties essentielles.

« Nous appelons *anaphylactique* (contraire à la phylaxie)

écrivent Ch. Richet et Portier, la propriété dont est doué un venin de diminuer, au lieu de renforcer l'immunité, lorsqu'il est injecté à dose non mortelle.

« Il est probable que beaucoup de venins (ou toxines) sont dans ce cas, mais, comme on s'est attaché surtout à leur action prophylactique ou vaccinant, on a fort peu cherché encore à les étudier méthodiquement à ce point de vue.

« Le poison extrait des tentacules des Actinies donne un éclatant exemple d'effet anaphylactique...

«... *Le poison des tentacules d'Actinies*, en solution glycerinée est mortel par injection intraveineuse, chez le chien, quand la dose injectée dépasse 0 cmc. 15 par kilo. Lorsque la dose est entre 0 cmc. 15 et 0 cmc. 30, la mort survient en 4 ou 5 jours. Au-dessus de 0 cmc. 30, elle survient en quelques heures. Pour des doses inférieures à 0 cmc. 15, l'animal, sauf quelques exceptions, survit après une période de maladie, qui dure 4 ou 5 jours.

« Mais si, au lieu d'injecter des chiens normaux, on injecte des chiens ayant reçu, deux ou trois semaines auparavant, une dose non mortelle, des doses de 0 cmc. 08 à 0 cmc. 25 deviennent très rapidement mortelles, ce qui démontre l'effet anaphylactique de la première injection...

« ...Nos expériences prouvent encore un autre fait imprévu : c'est que l'effet anaphylactique est long à se produire. Si la seconde injection est faite peu de jours après la première, l'animal se comporte comme un animal normal.

« Nous avons en ce moment plusieurs chiens, ayant reçu 0 cmc. 12 une première fois, puis 0 cmc. 12 trois, quatre ou cinq jours après, et qui sont en bonne santé. Si cette seconde injection avait eu lieu 15 ou 20 ou 25 jours après la première, ces chiens seraient probablement morts aussi rapidement que les chiens dont nous avons donné les exemples plus haut.

« Il est à remarquer que ces chiens anaphylactisés étaient tous en excellent état de santé, gais, alertes, le poil luisant, mangeant bien et augmentant de poids, après la baisse de poids des trois ou quatre premiers jours... » (*C. R. Soc. biologie*, 1902, p. 170).

Voici comment Ch. Richet et Portier découvrirent l'anaphylaxie.

« Dans le cours d'une croisière faite sur le yacht du prince Albert de Monaco, le prince et G. Richard conseillèrent à Portier et à moi d'étudier les propriétés toxiques des Physalies, qu'on rencontre dans les mers au strales. Alors, sur le yacht même du prince, nous fîmes quelques expériences, qui prouvèrent que l'extrait aqueux ou glycérimé des filaments de la Physalie est extrêmement toxique (pour des canards et des lapins). Revenu en France et ne pouvant me procurer des Physalies, je pensai à étudier comparativement les tentacules des Actinies, qu'on peut se procurer en abondance (Cœlentérés qui, à certains égards, se rapprochent des Physalies)... En cherchant à déterminer la dose toxique de ce liquide (extrait glycérimé de tentacules d'Actinies), nous vîmes tout de suite qu'il faut attendre quelques jours pour conclure, car beaucoup de chiens ne mouraient que le 4^e ou 5^e jour, ou même plus tard. Nous gardâmes donc les chiens qui avaient été injectés par une dose insuffisante, et par conséquent n'étaient pas morts, car nous voulions les faire servir à une seconde expérience, après qu'ils seraient complètement rétablis.

« C'est alors que se présenta un fait imprévu. Ces chiens guéris étaient d'une sensibilité extraordinaire et succombaient à des doses faibles, en quelques minutes.

« ... Un chien exceptionnellement vigoureux et bien portant avait reçu d'abord 0 cmc. 1 de liquide glycérimé sans être malade. Vingt-deux jours après, comme il était en excellente santé, je lui injectai la même dose de 0 cmc. 1. Alors aussitôt, quelques secondes après que l'injection a été terminée, il est extrêmement malade; la respiration devient angoissée, haletante; il peut à peine se trainer, se couche sur le flanc, est pris de diarrhée et de vomissements sanguinolents; la sensibilité est abolie et il meurt en vingt-cinq minutes ». (*L'Anaphylaxie*, par Ch. Richet, 2^e édition. Paris. F. Alcan 1912, p. 2).

En résumé, Ch. Richet et P. Portier constatent qu'une dose du poison des tentacules d'Actinies, incapable de tuer un chien neuf, détermine rapidement la mort de chiens qui ont reçu, 15 jours au moins auparavant, une injection d'une dose non mortelle du même poison. La première injection non mortelle du poison des tentacules d'Actinies a sensibilisé le chien à son action toxique. Tel est le premier fait connu et décrit sous le nom d'Anaphylaxie.

Voici le second :

« Si, chez le lapin, écrit Maurice Arthus, on injecte sous la peau, dans le péritoine ou dans les veines, du sérum de cheval, aseptique (expériences faites avec des sérums antitoxiques), frais ou conservé, chauffé à 57 degrés ou non chauffé, on ne produit aucun accident primitif ou tardif. Le sérum de cheval n'est pas toxique pour le lapin. Si on répète, à quelques jours

d'intervalle, cette injection de sérum de cheval, on constate qu'après quelques injections, il produit, même à faible dose, des accidents qui, selon le degré de préparation de l'animal, sont bénins ou graves; qui, selon la voie d'introduction, sont locaux ou généraux, immédiats ou tardifs. *Le sérum de lapin est toxique pour le lapin anaphylactisé par et pour le sérum de cheval.* (Le mot anaphylaxie a été proposé par MM. Richet et Portier, pour désigner l'état d'hypersensibilité au poison des tentacules d'Actinies, engendré chez le chien par une première injection de ce poison).

« Un lapin reçoit sous la peau tous les 6 jours 5 centimètres cubes de sérum de cheval. Après les 3 premières injections, la résorption se fait en quelques heures; après la 4^e injection, il se produit dans la zone d'injection une infiltration molle, ne disparaissant pas avant 2 ou 3 jours; après la 5^e injection, l'infiltration qui se reproduit, est plus dure, œdémateuse, ne se résorbant qu'après 5 à 6 jours au moins; après la 6^e injection, l'infiltration œdémateuse se transforme très rapidement en une altération profonde du tissu cellulaire sous-cutané, qui donne une masse épaissie, compacte, solide, blanche (masse absolument aseptique et qui n'est pas du pus), persistant pendant des semaines, inaltérée; après la 7^e injection, les mêmes modifications se produisent en s'accroissant: la peau qui recouvre l'empâtement devient rapidement rouge, puis blanchâtre et se dessèche; il se produit une plaque de gangrène, dont les tissus s'éliminent très lentement (plusieurs semaines) en laissant une plaie anfractueuse, profonde, se cicatrisant péniblement. L'état général de l'animal est resté bon. — C'est là une expérience typique; mais il se peut que les périodes soient moins nettement tranchées; il se peut que la nécrose se produise avant la 7^e injection; il se peut que les premiers accidents n'apparaissent qu'après la 5^e, la 6^e, la 7^e injection.

« Ces phénomènes locaux ne sont pas la conséquence de la répétition des injections toujours au même point, car ils se produisent à la suite d'une nouvelle injection, les $n - 1$ premières ayant été faites dans le péritoine, la nouvelle étant la première pratiquée sous la peau.

« Ces phénomènes ne sont pas la conséquence de l'accumulation du sérum dans l'organisme du lapin et de la présence d'une grande quantité de ce sérum. Car, si dans la majeure partie des expériences, les injections de sérum étaient de 5 à 10 centimètres cubes, dans plusieurs autres, les mêmes phénomènes ont été observés à la suite d'injections de 1 centimètre cube et même moins, pratiquées à 7 jours d'intervalle, tandis que des injections de 10, 20, 40 centimètres cubes pratiquées une seule fois, ou répétées pendant quelques jours, chaque jour, n'ont pas produit d'accidents.

« Notons en passant que les modifications profondes du tissu cellulaire et la plaque de grangrène ne se sont produits qu'à la suite d'une injection pratiquée sous la peau ventrale ou thoracique; l'injection faite sous la peau de l'oreille n'a produit qu'un œdème, d'ailleurs volumineux et assez longtemps persistant.

« Un lapin ayant été anaphylactisé par injections sous-cutanées ou intrapéritonéales de sérum de cheval, si on injecte dans la veine de l'oreille 2 centimètres cubes de sérum de cheval, on provoque des accidents qui sont, selon l'état d'anaphylaxie de l'animal, mortels ou non-mortels, et qui, dans ce dernier cas, comprennent des accidents primitifs et des accidents tardifs.

« Un lapin anaphylactisé par 6 à 8 injections de sérum de cheval reçoit dans la veine de l'oreille 2 centimètres cubes de ce sérum. Après une minute environ, il secoue la tête, comme pour éternuer, puis devient anxieux et agité, puis se couche sur le ventre; sa respiration devient polypnéique, mais non dyspnéique; l'animal fait 200 à 250 respirations diaphragmatiques, petites, régulières, sans mouvements anormaux de la face, sans mouvements respiratoires thoraciques. Des matières fécales sont évacuées en abondance; puis le lapin se couche sur le flanc, renverse la tête en arrière, fait avec les pattes des mouvements de course, puis demeure immobile, cessant de respirer. Après une courte pause, pendant laquelle se produit de l'exophtalmie (le réflexe cornéen est aboli), le lapin fait 4 ou 5 bâillements respiratoires profonds, puis reste inerte. La cage thoracique étant rapidement ouverte, on constate que les ventricules sont arrêtés en systole, les oreillettes présentant encore quelques

contractions faibles et espacées. Le sang est liquide dans tout l'appareil circulatoire. Cet ensemble de phénomènes s'est déroulé en 2 à 4 minutes en général.

Un lapin, anaphylactisé par 4 ou 5 injections de sérum de cheval reçoit 2 centimètres cubes de sérum dans la veine de l'oreille. Il présente les premiers symptômes ci-dessus décrits : pseudo-étournements, anxiété, agitation, polypnée, émission de matières fécales, puis tous ces phénomènes disparaissent rapidement (un quart d'heure environ); l'animal semble tout à fait rétabli. Mais quelques jours après, ce même lapin devient cachectique : il est amaigri; son squelette soulève partout la peau; le poil devient sec, terne, hérissé, tombant par places et se laissant arracher avec facilité; la peau est écailleuse; le lapin est en général inerte, l'œil terne, l'oreille tombante; par transparence, l'oreille est pâle; une incision pratiquée sur son bord ne donne qu'une gouttelette de sang. Le sang contient un nombre considérable de leucocytes; les hématies sont diminuées de nombre; la teneur du sang en hémoglobine est abaissée. Souvent on voit se produire des plaques d'une nécrose cutanée et sous-cutanée envahissante, notamment dans la région croupière. Le lapin finit par mourir dans le marasme, après plusieurs semaines, sans avoir présenté d'accidents aigus.

« On a observé chez le cobaye et chez le rat des phénomènes d'anaphylaxie sous l'influence d'injections répétées, de sérum de cheval...

« On observe des faits semblables chez le lapin qui a reçu plusieurs injections espacées de lait dégraissé et stérilisé à 110°; le lapin est anaphylactisé par et pour le lait, comme il l'est par et pour le sérum de cheval; les accidents locaux ou généraux, primitifs ou tardifs, sont analogues à ceux produits dans le cas du sérum » (*C. R. Soc. biologie*, 1903, p. 817).

En résumé, Maurice Arthus constate que *le sérum de cheval, inoffensif pour le lapin neuf, détermine, chez le lapin préparé par injections préalables de ce sérum, des accidents divers, locaux ou généraux, primitifs ou tardifs.*

Tel est le second fait connu et décrit sous le nom d'Anaphylaxie.

Quelques auteurs mal renseignés ont donné de la découverte de ces faits de séro-anaphylaxie une version inexacte. Comme la genèse d'une découverte scientifique présente toujours pour le chercheur un grand intérêt, j'ai été amené à rétablir la vérité, et j'ai publié dans ce but une note : « *A propos de séro-anaphylaxie* » (*C. R. Soc. biologie* 1911, p. 446), dont voici les passages essentiels :

« Voici comment... j'ai été conduit à observer les phénomènes de séro-anaphylaxie et à en comprendre la signification.

« J'avais l'intention d'étudier le sort des protéines étrangères introduites dans l'organisme. A..., il était facile d'avoir du sérum aseptique de cheval et des lapins; il était tout indiqué de rechercher le sort des protéines du sérum de cheval injectées dans l'organisme du lapin. Pour reconnaître ces protéines étrangères, il me fallait avoir un sérum précipitant, et je me mis à préparer un tel sérum. A cet effet, j'injectai sous la peau de lapins du sérum aseptique de cheval, et je renouvelai plusieurs fois, à 5 ou 6 jours d'intervalle, les injections. Je ne tardai pas à constater la production d'œdèmes, d'infiltrations, de dégénérescences caséuses, de gangrènes, au lieu d'injection, tous accidents qui se reproduisent, alors même que j'eus pris les plus rigoureuses précautions d'asepsie. Pour éviter ces accidents, je résolus d'injecter le sérum dans les veines des lapins, et, une fois cette résolution prise, sans tarder, je fis de telles injections intraveineuses chez les lapins en cours de préparation. A ma grande surprise, ces lapins moururent quelques minutes après l'injection, après avoir présenté les accidents que j'ai décrits autrefois. Or j'avais vu injecter du sérum de cheval dans les veines de lapins et ces animaux n'avaient pas présenté d'accidents, même les plus légers. Pourquoi mes lapins préparés se comportaient-ils autrement ?

« J'avais lu peu de temps auparavant la note de Ch. Richet et P. Portier sur l'anaphylaxie par extraits de tentacules d'Actinies; je rapprochai les faits que j'observais de ceux qu'avaient décrits ces auteurs, et je fus ainsi conduit à la notion de séro-anaphylaxie ».

En résumé, la séro-anaphylaxie, contrairement aux dires d'auteurs mal informés, n'a pas été observée dans des expériences instituées pour étendre au cas du sérum de cheval les observations faites antérieurement sur le poison des tentacules des Actinies; *la séro-anaphylaxie a été observée par hasard, et la signification est apparue ensuite, du fait du rapprochement que j'ai cru pouvoir faire entre ces phénomènes et ceux signalés par Richet et Portier.*

Si l'idée que me prêtent les auteurs mal informés avait été à l'origine de mes recherches sur la séro-anaphylaxie, au lieu d'expérimenter sur le lapin et avec du sérum de cheval non toxique pour le lapin, et de multiplier les injections préparatoires, j'aurais certainement expérimenté sur le chien, dont Richet et Portier s'étaient exclusivement servis, et avec un sérum toxique, le sérum d'anguille, par exemple, dont les effets sont bien connus des physiologistes, et dont l'action toxique se manifeste par des symptômes ne différant pas essentiellement de ceux que peut engendrer l'actino-congestine; et je me serais borné à faire une seule injection préparatoire. Peut-être aurais-je ensuite étudié d'autres sérums et employé d'autres animaux; peut-être aurais-je aussi multiplié les injections préparatoires. Mais j'aurais tout au moins commencé par là : c'est l'évidence même.

— Quelques auteurs placent à côté du phénomène de Richet et à côté du phénomène d'Arthus, un troisième phénomène, le

phénomène de Theobald Smith. Je ne les imiterai pas; car le phénomène de Th. Smith n'est autre chose que la manifestation séro-anaphylactique du cobaye; c'est donc le phénomène d'Arthus transporté du lapin au cobaye et sa connaissance ne conduit pas à une notion fondamentale nouvelle.

J'avais d'ailleurs déjà signalé dans ma note de 1903 l'existence d'une séro-anaphylaxie du cobaye, sans en donner la description, je le reconnais volontiers; mes observations sur le cobaye avaient été faites superficiellement; je me contentai d'exposer mes expériences faites méthodiquement sur le lapin.

Th. Smith a d'ailleurs vraisemblablement observé les phénomènes auxquels on a attaché son nom, et dont il n'avait pas saisi tout d'abord la signification sans connaître les publications antérieures de Maurice Arthus; mais, comme les observations de Th. Smith n'ont été connues que grâce au mémoire d'Otto publié en 1906 (*Das Theobald Smith'sche Phänomen der Serum-Ueberempfindlichkeit. Leuthold Gedenkschrift, 1906*), *la découverte de la séro-anaphylaxie appartient à Maurice Arthus*, qui a fait connaître en juin 1903 les résultats de ses observations faites en 1902-1903.

CHAPITRE II

L'ANAPHYLAXIE DU CHIEN PAR ET POUR LES CONGESTIVES

SOMMAIRE. — De quelques poisons anaphylactisants. La famille toxicologique des congestives. Critérium d'anaphylaxie. Brusquerie des accidents de la réaction d'anaphylaxie; choc anaphylactique. Retour à la santé; crise anaphylactique. L'anaphylaxie n'est pas une manifestation d'accumulation du poison. Incubation anaphylactique. Durée de l'anaphylaxie. Anaphylaxie alimentaire. Anaphylaxie passive. Spécificité de l'anaphylaxie.

Théorie de la Toxogénine-Apotoxine et remarques sur cette théorie. Notion de l'hypersensibilité organique : la toxogénine modificatrice du milieu, condition d'hypersensibilité. Comparaison avec la peptonisation par la pepsine chlorhydrique.

L'extrait glycéринé ou alcoolique de *tentacules d'Actinies* n'est pas la seule liqueur capable de développer chez le chien l'état d'anaphylaxie. Ch. Richet a reconnu que les *extraits de moules* (*Mytilus edulis*) et de *Suberites domuncula*, ainsi que le latex d'une euphorbiacée américaine, *Hura crepitans*, sont également anaphylactisants : pour ces trois dernières substances d'ailleurs, comme pour les extraits d'Actinies, l'état d'anaphylaxie se traduit par l'exagération de la sensibilité à l'action toxique des substances antérieurement injectées à l'animal à dose non mortelle.

Ces divers poisons exercent sur l'organisme du chien une action très semblable, quelle que soit la substance injectée. Ils appartiennent à une même *famille toxicologique*. Nous adopte-

rons, pour désigner cette famille, le mot de *Congestines*, proposé par Ch. Richet, ce mot rappelant l'une des actions exercées par ces corps, l'action congestive, manifestée durant la vie par les selles sanguinolentes, et à l'autopsie par les congestions viscérales poussées parfois jusqu'aux hémorragies.

Voici le tableau de l'intoxication par l'extrait de *Suberites domuncula*, tel que le trace Ch. Richet :

« A peine la dose toxique a-t-elle été injectée dans la veine, que le chien est pris de vomissements intenses et de diarrhée. La prostration est presque immédiate : l'animal se couche et respire difficilement. Pourtant il n'y a que peu de phénomènes cardiaques. Ce qui domine la scène, ce sont les douleurs abdominales extrêmement vives, avec diarrhée, hémorragies intestinales parfois profuses, ténésme rectal, quelquefois, dans les cas graves, de l'hypothermie. Souvent les vomissements sont sanguinolents. A l'autopsie, on trouve la muqueuse de l'estomac et surtout celle de l'intestin recouvertes d'une couche de sang exsudé sur toute la longueur. Il y a souvent des hémorragies dans le péritoine et dans l'endocarde » (Ch. Richet, *C. R. Soc. biologie*, 1906, p. 599).

L'extrait de moules a une action très semblable.

« Les effets de cette *Mytilo-congestine* (substance toxique retirée de l'extrait de moules), écrit Ch. Richet, sont tout à fait analogues à ceux de l'*Actino-congestine* (substance toxique retirée de l'extrait d'Actinies) : diarrhée, selles sanguinolentes, ténésme rectal, vomissements, prostration... et, à l'autopsie, congestion hémorragique intense de toute la muqueuse digestive, y compris l'estomac et le rectum » (Ch. Richet, *C. R. Soc. biologie*, 1907, p. 358).

L'action du *latex d'Hura crepitans* est encore de même nature.

« Lorsque l'injection est faite à dose très forte, les accidents qui surviennent sont à peu près les mêmes qu'avec les substances que j'ai appelées congestines (actino-congestine, mytilo-congestine, subérito-congestine), qui ont cette propriété générale de provoquer une dilatation énorme de tout le système vasculaire intestinal » (Ch. Richet, *C. R. Soc. biologie*, 1909, p. 764).

Les accidents observés chez les animaux préparés par injection préalable d'une dose non mortelle de l'une de ces substances ne diffèrent pas fondamentalement des accidents provoqués chez les animaux neufs par les mêmes substances. Ils sont simplement plus intenses, ou, ce qui revient au même, se manifestent déjà pour une dose qui est inoffensive chez l'animal neuf.

L'état d'anaphylaxie est ainsi caractérisé par l'exagération de la sensibilité de l'animal à l'action toxique des poisons du type congestine.

Les exemples suivants cités par Richet et Portier (*C. R. Soc. biologie*, 1902, p. 548) sont très nets. Ces physiologistes injectent des proportions équivalentes d'extrait glycérimé d'Actinies à deux paires de chiens, deux chiens étant neufs, les deux autres ayant reçu, 72 ou 74 jours auparavant, une injection, à dose non mortelle d'un extrait semblable. Chez les deux chiens neufs, l'injection d'extrait glycérimé, à la dose de 0 cmc. 15 et 0 cmc. 20 par kilogr. ne provoque aucun accident immédiat ou tardif; tout au plus, note-t-on, au bout de 3 heures, un peu de somnolence, chez un chien, et un prurit intense chez l'autre. Il en fut tout autrement chez les chiens préparés : l'injection du même extrait, à la dose de 0 cmc. 15 par kilogr. détermine des accidents immédiats très graves et la mort en quelques heures. Déjà, une minute après l'injection, on note des vomissements intenses, et c'est le premier phénomène qui appelle l'attention, puis l'animal se couche sur le sol, sans présenter de réactions spontanées ou réflexes; il émet des selles sanguinolentes et manifeste un ténésme rectal intense; il meurt en 3 ou 4 heures. Ce sont là les phénomènes signalés dans l'intoxication du chien neuf par l'extrait de moules : diarrhée, selles sanguinolentes, ténésme rectal, vomissements, prostration.

Ch. Richet propose de juger de l'état d'anaphylaxie du chien préparé par la dose minima capable de provoquer le vomissement, la *dose émétisante*, comme il l'appelle, déterminée lors de la première injection, ou *injection préparatoire*, et lors de la seconde injection, ou *injection d'essai*. Il constate que la dose émétisante, chez les chiens anaphylactisés n'est que le quart de la dose émétisante normale, et que, dans certains cas, elle peut n'être que le douzième de cette dose (*C. R. Soc. biologie*, 1907, p. 643).

On pourrait de même comparer, chez le chien neuf et chez le chien anaphylactisé l'effet *dépresseur* (ou abaissement de la pression artérielle), produit par une même dose de congestine. C'est ainsi que l'injection de 2 centimètres cubes d'un extrait de tentacules d'Actinies, pratiquée chez un chien neuf, ne provoque pas de chute de pression, tandis qu'une injection semblable faite chez un chien préparé, 4 semaines auparavant, par une injection du même extrait, fait brusquement tomber la pression de 160 millimètres à 100 et même à 80 millimètres. C'est ainsi encore que l'injection de 5 centimètres cubes d'un extrait de tentacules d'Actinies, pratiquée chez un chien neuf, fait tomber la pression artérielle de 160 à 120 millimètres, tandis qu'une injection semblable faite chez un chien préparé, 3 ou 4 semaines auparavant, fait tomber la pression de 160 à 60 millimètres et même au-dessous de cette valeur (Ch. Richet. *C. R. Soc. biologie*, 1902, p. 837).

L'exagération de la sensibilité de l'animal à l'action toxique des congestines se révèle d'ailleurs immédiatement à l'observateur par la *brusquerie des accidents*. Ainsi se justifie l'expression de *choc anaphylactique*, qu'on a souvent employée pour désigner la réaction d'intoxication anaphylactique, en soulignant ainsi la brusquerie de son apparition.

« Les symptômes de l'anaphylaxie sont *immédiats et foudroyants*, écrit Ch. Richet, tandis que les symptômes de l'intoxication première sont très lents » (*L'Anaphylaxie*, p. 9).

« L'invasion des phénomènes anaphylactiques est soudaine, en une minute, quelquefois même en une demi-minute, parfois pendant l'injection même, très rarement le maximum des effets a lieu plus tard que la sixième ou la huitième minute ». (*Ibid.*, p. 46).

« Ce qui frappe dans l'anaphylaxie, écrit-il encore, c'est la *soudaineté des accidents*. A dose même très faible, sur la table d'expérience, l'injection d'une dose inoffensive pour un chien normal provoque aussitôt (chez le chien préparé) des vomissements, un état semi-paralysique, de la dyspnée, une prostration complète, telle que l'animal ne peut plus se tenir debout. Tout de suite, les phénomènes sont extrêmement graves (C. R. Soc. biologie 1905, p. 114).

Richet et Portier ont encore noté un fait remarquable : le *retour assez rapide à l'état de santé* des animaux anaphylactisés qui ne sont pas morts à la suite de l'injection seconde. Ces faits conduisent à parler de *crise anaphylactique*, c'est-à-dire d'un ensemble de phénomènes apparaissant brusquement, durant un certain temps et disparaissant assez rapidement.

Un chien anaphylactisé a reçu 0 cmc. 15 par kilogr. d'actino-congestine : « Immédiatement après l'injection, il est comme foudroyé. Insensibilité presque complète; il tombe sur le flanc. Défécation, diarrhée, ténésme. Il n'a pas la force de se relever et va sous lui; l'urine, les vomissements, la défécation se mélangent. Dix minutes après l'injection, il est mourant. Cependant il se relève en titubant, dans une attitude de semi-hypnose et de semi-contraction. Cet état se dissipe peu à peu, et le lendemain, il est à peine malade. Il survit. (Il avait reçu 77 jours auparavant l'injection préparatoire) ». (Richet. C. R. Soc. biologie, 1902, p. 549).

« L'animal qui paraissait très malade, écrit encore Ch. Richet, presque mourant, se remet presque subitement, en quelques minutes à peine, et semble à peu près guéri de la terrible attaque qu'il vient de subir ». (*L'Anaphylaxie*, p. 46).

On pourrait tenter d'expliquer ces faits d'anaphylaxie en admettant que le poison inoculé lors de la première injection, persiste dans l'organisme sans diminution et que le poison inoculé lors de la seconde injection vient ajouter son action à la sienne, ainsi que les choses se passent à la suite d'injection ou d'ingestion de digitale.

Cette hypothèse n'est pas justifiée dans l'anaphylaxie : *l'intoxication anaphylactique n'est pas l'expression d'un état cumulatif*.

En se reportant aux nombres fournis par Ch. Richet, on constate que, pour anaphylactiser un chien, il suffit amplement de lui injecter 1 centigramme d'actino-congestine par kilogr. Si on injecte dans les veines

d'un chien ainsi préparé, 1 mois plus tard 1 centigramme d'actino-congestine par kilogr. on le tue infailliblement. Or la dose de 2 centigrammes par kilogr. injectée dans les veines d'un chien neuf ne provoque que des accidents insignifiants.

On arrive à la même conclusion en tenant compte des faits suivants. Deux chiens reçoivent dans les veines 4 centigrammes par kilogr. d'actino-congestine par exemple : ils présentent des accidents, sont malades quelques jours, puis se rétablissent, pour retrouver leur état normal 4 ou 5 jours après l'injection. A l'un d'eux, on injecte le 8^e jour après l'injection préparatoire 1 centigramme par kilogr. d'actino-congestine, et on constate qu'il ne présente pas d'accidents notables. A l'autre, on injecte la même dose de poison, le 25^e jour après l'injection : il meurt après avoir présenté une réaction anaphylactique intense. S'il s'agissait d'effets cumulatifs, le poison primitivement injecté ne devrait pas être en quantité moindre le 8^e jour que le 25^e jour et les accidents ne devraient pas être moindres le 8^e jour qu'ils ne sont le 25^e.

Il y a plus. Si l'injection seconde est faite dans les 8 premiers jours qui suivent l'injection première, ses effets sont rigoureusement les mêmes que ceux qu'on eut obtenus en pratiquant la même injection chez un chien neuf. Donc, durant les 8 premiers jours, l'animal n'est pas encore anaphylactisé; il ne le sera que plus tard.

A la suite de l'injection de congestine, chez le chien, il y a une période durant laquelle aucune modification de la sensibilité de l'animal à l'intoxication par les congestines n'est manifestable, comme il y a une période suivant l'injection d'un vaccin durant laquelle l'immunisation vaccinale n'est pas réalisée. Pour rappeler cette similitude, on désigne cette période, en anaphylaxie, comme en immunité, sous le nom de *période d'incubation*.

L'établissement de l'anaphylaxie est précédé d'une période d'incubation, comme l'établissement de l'immunité est précédé d'une période d'incubation.

La durée de cette période d'incubation a été déterminée approximativement pour le chien et pour les congestines.

« Avec la mytilo-congestine, l'actino-congestine et la crépitine (poison du latex d'Hura crepitans), écrit Ch. Richet, la période d'incubation m'a paru variable. Pour la mytilo-congestine (sur des chiens, par injection intraveineuse), il y a eu anaphylaxie au 10^e jour... Pour l'actino-congestine, l'anaphylaxie n'a commencé qu'au 12^e jour... Pour la crépito-congestine, l'anaphylaxie commence plus tard encore. Elle est à peu près nulle avant le 23^e jour... (Ch. Richet. *L'Anaphylaxie* p. 22).

L'anaphylaxie ne s'établit pas brusquement et d'emblée dans toute son ampleur : après la période d'incubation, se présente une *période d'anaphylaxie croissante*, puis une *période d'anaphylaxie constante*, qui semble très longue.

D'après Ch. Richet, l'anaphylaxie pour la mytilo-congestine, qui se révèle le 10^e jour, n'atteint sa valeur maxima que le 15^e jour; l'anaphylaxie pour l'actino-congestine, qui se révèle le 12^e jour, n'atteint sa valeur maxima que le 28^e jour; l'anaphylaxie pour la crépito-congestine, qui se révèle le 28^e jour, n'atteint sa valeur maxima que le 36^e jour.

» ... Avec l'actino-congestine, écrit Ch. Richet, j'ai vu au 135^e jour une des anaphylaxies les plus fortes que j'aie pu observer, puisque l'animal est mort en 15 minutes, après injection du dixième de la dose mortelle. Avec la crépito-congestine, les symptômes ont été au 92^e jour, parmi les plus intenses (Ch. Richet. *L'Anaphylaxie*, p. 29).

En général, on n'engendre pas l'état d'anaphylaxie en faisant ingérer le poison à un chien neuf, et on ne provoque pas la crise anaphylactique chez un chien anaphylactisé en lui faisant ingérer le poison.

Ch. Richet a cependant noté quelques exceptions à cette règle et obtenu ce qu'il a appelé *l'anaphylaxie alimentaire*.

Avec la crépitine, dit-il, l'anaphylaxie par ingestion gastro-intestinale réussit d'une manière saisissante. Un chien a ingéré le 26 novembre 0 gr. 7 de crépitine par kilogr. sans aucun phénomène. Le 26 décembre, son poids est sensiblement le même (6 kgr. 5 au lieu de 7 kilogr.). On lui injecte alors 0 gr. 0026 de crépitine par kilogr. (dose absolument inoffensive). Aussitôt, déjà pendant l'injection même, il vomit, puis est plongé dans un état de stupeur et de coma caractéristique, puis il a du vertige, de l'impuissance motrice, de l'insensibilité. Il meurt dans la nuit. » (*C. R. Soc. biologie* 1911, p. 45).

« Un chien qui avait reçu 0 gr. 0015 de crépitine le 3 décembre et qui avait survécu à cette dose limite, pèse le 30 décembre 7 kgr. 3. Alors on lui fait absorber un mélange de crépitine avec de la viande de cheval; mais, après en avoir ingéré environ 0 gr. 02 par kilogr. il est pris de vomissements intenses, de diarrhée, et tout de suite après d'un prurit extraordinaire, un des plus violents que j'aie pu observer... Il a d'ailleurs survécu. » (*Ibid*, p. 46).

Un fait fort intéressant, que Nicolle crut observer tout d'abord sur le lapin est le fait de *l'anaphylaxie passive*. Richet en a démontré de la façon la plus nette l'existence chez le chien. Cette anaphylaxie passive qu'on engendre en injectant au chien neuf le sérum d'un chien anaphylactisé activement (c'est-à-dire par injection de congestine) est *instantanément réalisée*, sans incubation préalable.

« L'injection du sérum de chiens anaphylactisés à des chiens normaux amène chez ces derniers, un état anaphylactique, comme si ce sérum contenait la substance toxique qui facilite l'action du poison. » (*C. R. Soc. biologie*, 1907, p. 645).

« Diogène qui avait subi 24 heures auparavant l'injection du sérum d'un chien anaphylactisé (Phidias), reçoit la dose d'actino-congestine de

0 gr. 047, dose absolument insuffisante pour déterminer la mort (et même des accidents sérieux) chez un chien normal. Il est tout de suite extrêmement malade, dès le début de l'injection. Il vomit après avoir reçu 0 gr. 01. A 0 gr. 04 il est sur le flanc, respire mal, a de la dyspnée, ne peut plus se tenir sur ses pattes. Il meurt le surlendemain matin, après 40 heures de survie... Cette expérience à elle seule suffit pour prouver que le sérum des chiens anaphylactisés (sérum de Phidias), contient des substances qui produisent les phénomènes anaphylactiques » (Ch. Richet. *L'Anaphylaxie* p. 143).

« Chez le chien, la transmission de l'anaphylaxie passive est immédiate. Chez un chien, j'ai vu, au bout de deux heures que l'anaphylaxie passive était déjà très accentuée.

« D'ailleurs, la meilleure preuve que l'anaphylaxie passive peut être immédiate, c'est qu'on peut réaliser *l'anaphylaxie in vitro*, c'est-à-dire mélanger avec l'antigène (le poison anaphylactique) le sérum de l'animal anaphylactisé, et obtenir la réaction anaphylactique immédiatement (*Ibid.* p. 146).

« On mélange 58 centimètres cubes du sang d'Achille, anaphylactisé avec la mytilo-congestine, écrit encore Ch. Richet, et on l'injecte à Appelle. Appelle est tout de suite assez malade, vomit à 0 gr. 006 par kilogr. A 0 gr. 020 il est très abattu, dans un état presque comateux. Quand Appelle a reçu 0 gr. 045 de mytilo-congestine, on le détache pour l'observer. Il est très malade, titube, peut à peine se tenir sur ses pattes, a de la diarrhée, de la défécation, une respiration difficile. Le contraste est saisissant entre son état grave et l'état d'Antisthène, qui reçoit le même jour 0 gr. 065 de mytilo-congestine, mélangée à du sérum normal et n'est presque pas malade. (*Ibid.* p. 155).

L'anaphylaxie active se maintient pendant très longtemps; on peut la considérer comme permanente ou tout au moins comme durable; l'anaphylaxie passive est fugace, ou tout au moins temporaire. Ch. Richet dit l'avoir vue persister 20 jours.

Une remarque toutefois : il n'est pas toujours possible de réussir l'expérience de l'anaphylaxie passive du chien.

« Il n'est pas toujours possible, en mélangeant *in vitro* le sérum anaphylactique et la toxine d'obtenir les effets anaphylactiques. Et en effet le plus souvent, probablement par suite de la petite quantité de toxogénine (ce terme sera défini ci-dessous p. 16), contenue dans le sang, on n'observe pas cette anaphylaxie passive immédiate. Mais dans quelques cas, elle est très nette, et ces cas sont absolument suffisants, même s'ils ne sont pas nombreux pour établir... (Ch. Richet. Article : Immunité *Dict. de Physiologie*, vol. 9, p. 50).

L'anaphylaxie active du chien est spécifique, c'est-à-dire que la sensibilité exagérée, provoquée par l'injection d'une congestine ne se manifeste que pour la congestine qui a servi à la préparation. Toutefois, Richet ne paraît pas considérer cette proposition comme tout à fait rigoureuse. « L'anaphylaxie, écrit-il, est dans une certaine mesure spécifique, c'est-à-dire

que l'injection seconde doit être de la même nature que l'injection première » (Ch. Richet, *L'Anaphylaxie*, p. 8).

L'anaphylaxie passive du chien est spécifique ou tout au moins approximativement spécifique. Ch. Richet écrit à ce sujet les deux phrases suivantes, qui ne sont pas très concordantes, semble-t-il. « La spécificité de l'anaphylaxie passive est bien établie par toutes les expériences; mais ce qui n'est pas établi encore, ce sont les limites de cette spécificité. Elle n'est pas aussi absolue et enfermée dans des limites aussi étroites qu'on l'avait cru tout d'abord ». (Ch. Richet, *L'Anaphylaxie*, p. 150).

Ch. Richet a proposé, pour expliquer les faits d'anaphylaxie, tels qu'il les a constatés chez le chien, une théorie, qu'on peut appeler *la théorie de la Toxogénine-Apotoxine*.

Il n'entre pas dans mon plan d'exposer et de discuter toutes les théories qui ont été proposées pour coordonner et interpréter les faits d'anaphylaxie, parce que la théorie n'est à mes yeux qu'un instrument de recherche quelquefois utile pour faire progresser la science, mais sans aucun intérêt pour ceux qui demandent aux savants de leur fournir des résultats, dont ils pourront tirer des applications pratiques. C'est pourquoi cet ouvrage est essentiellement un exposé de faits, coordonnés et hiérarchisés à coup sûr, mais non pas un incohérent mélange de faits et de conceptions théoriques.

Mais comme une fois n'est pas coutume, je me permettrai d'exposer et de discuter la théorie de Ch. Richet.

« L'injection du poison (actino-congestine), écrit-il, provoque, au bout de deux semaines d'incubation, la formation d'une substance nouvelle (que j'appellerai *toxogénine*), substance inoffensive en soi, mais, quand elle est en présence du poison primitif, devenant hypertoxyque...

« On peut démontrer la présence d'une toxogénine par les deux preuves suivantes. — A. Les chiens ayant reçu une injection antérieure (d'actino-congestine), il y a 40 jours, présentent, quand ils reçoivent une injection seconde, des vomissements et de la paraplégie, phénomènes immédiats, qui se manifestent quelques secondes après l'injection intraveineuse, phénomènes que ne provoque jamais la congestine, même à dose 50 fois plus forte. Donc il se produit un poison nouveau. J'appellerai ce poison nouveau *apotoxine* (dérivé de la toxine primitive). Il est complètement différent et de la toxogénine et de la toxine. — B. Le sérum des chiens anaphylactisés contient de la toxogénine, car les chiens normaux, qui ont reçu ce sérum anaphylactisant, deviennent presque aussi sensibles que les chiens anaphylactisés. » (*C. R. Soc. Biologie*, 1908, p. 846).

Cette théorie toutefois ne s'impose pas : dans un très remarquable article sur l'anaphylaxie, publié dans la *Revue générale des Sciences* en 1909, Romme écrit ce qui suit :

« Nous sommes ici évidemment en face d'une de ces hypothèses que la médecine moderne doit à la biologie. Le caractère hypothétique de cette théorie de l'anaphylaxie n'échappe pas du reste à M. Richet. On peut en effet se demander pourquoi l'animal anaphylactisé échappe à l'intoxication par l'apotoxine pendant la période d'incubation, pendant que son

organisme fabriqué de la toxogénine en présence de la congestine. M. Richet répond à cette objection en disant que la toxogénine n'apparaît probablement que lorsque toute trace de congestine a déjà disparu de son organisme. On est ainsi amené à conclure que, lorsque la période d'incubation est terminée, il y a un moment où il n'existe plus de congestine dans l'organisme, mais où il n'y a pas encore de toxogénine. Il est possible qu'il en soit ainsi. Mais, en somme, rien ne prouve que les choses se passent réellement de cette manière.

Une remarque s'impose encore à propos de cette théorie. Ch. Richet admet que, dans l'intoxication anaphylactique, la substance active n'est pas la toxine primitive, mais une combinaison de cette toxine avec la toxogénine, car il écrit :

Toxogénine + Toxine = Apotoxine.

L'intoxication primaire, qui se développe à la suite de l'injection première faite sur l'animal neuf, est la manifestation de l'action de la toxine; l'intoxication anaphylactique, qui se développe à la suite de l'injection seconde, faite chez l'animal préparé, est la manifestation de l'action de l'apotoxine. Cette conception repose essentiellement sur ce que les caractères des deux réactions ne sont pas les mêmes, et qu'on ne saurait dès lors rapporter à l'action de la toxine les faits anaphylactiques.

Nous avons noté ci-dessus, sous A, que l'actino-congestine produit des vomissements et de la paraplégie chez le chien anaphylactisé, alors qu'elle ne produit ni vomissements, ni paraplégie chez le chien neuf, même à dose 50 fois plus forte.

Ch. Richet cite encore le fait suivant :

- En injectant à des chiens de la crépitine extraite par l'alcool du latex de *Hura crepitans*, on produit divers troubles morbides, mais à aucun moment n'apparaît le prurit. Il en est autrement chez le chien anaphylactisé par la crépitine.

- Un chien mâtin vigoureux de 9.600 grammes reçoit le 8 avril une solution de crépitine chauffée à 105° pendant 3 minutes (0. gr. 0148 par kilogr.). Nul effet.

« ... Le 8 mai, il est très bien portant et pèse 9.100 grammes. On lui injecte alors 0 gr. 01 d'une solution non chauffée de crépitine. Alors aussitôt, démangeaisons intenses; il se roule par terre, se gratte frénétiquement les oreilles et les flancs avec les pattes, renifle, éternue, se frotte le museau contre le sol, tous phénomènes identiques à ceux de l'empoisonnement actinique, et qui ne se produisent jamais avec la crépitine lorsqu'on l'injecte pour la première fois...

« L'anaphylaxie fait apparaître un symptôme nouveau (le prurit), qui ne se rencontre jamais dans l'intoxication normale. Par conséquent, il faut admettre la formation d'un nouveau poison (c'est celui que j'ai appelé apotoxine), différent du poison injecté. » (*C. R. Soc. Biologie*, 1909, p. 810).

La conclusion de Ch. Richet ne s'impose pourtant pas autant qu'il l'affirme. Nous avons reconnu ci-devant que les poisons anaphylactiques de Ch. Richet représentent une famille toxicologique naturelle, tous ces poisons déterminant un ensemble d'accidents essentiellement comparables. Mais nous avons noté pourtant des différences de détails: l'actino-congestine ne provoque pas de vomissements, tandis que la subérito-congestine et la mytilo-congestine en provoquent facilement; la crépito-congestine ne produit pas de prurit chez l'animal normal, alors que l'actino-congestine en détermine toujours un très net, etc. Les diverses

intoxications par congestines semblent donc différer par l'exagération ou l'atténuation plus ou moins considérables (pouvant aller, pour l'atténuation, jusqu'à la suppression) de quelques-uns des symptômes notés dans les autres intoxications par congestines.

Chaque intoxication par une congestine pourrait être considérée (c'est une hypothèse qui rendra compte de bien des faits, qui seront exposés dans cet ouvrage), comme une manifestation plus ou moins complète d'une intoxication théorique, d'une entière intoxication par congestine, réunissant l'ensemble des symptômes observés dans les diverses intoxications réelles, chacune de celles-ci étant une intoxication plus ou moins fruste. On pourrait admettre que, dans l'intoxication par actino-congestine, l'excitation physiologique qui a pour conséquence le vomissement est assez faible pour ne pas se traduire par ce dernier, tout en n'étant pas rigoureusement nulle. Et alors, on pourrait considérer les vomissements de l'anaphylaxie par actino-congestine comme la simple exagération d'une propriété de la toxine primitive, exagération suffisante pour produire une réaction nette.

Bref, l'opinion soutenue par Ch. Richet de la production d'un nouveau composé toxogénine-toxine ou apotoxine ne s'impose pas nécessairement. L'anaphylaxie peut tout aussi bien s'expliquer par l'action de la toxine primitive, s'exerçant sur un animal hypersensible.

Cette dernière conclusion paraît s'accorder mieux avec les caractères si remarquablement constants de la réaction d'anaphylaxie reconnus par Ch. Richet lui-même.

« Très probablement, écrit-il, il y a toute une série de toxogénines spéciales, et par conséquent d'apotoxines spéciales. Mais cependant la symptomatologie de l'anaphylaxie est très monotone. Quelle que soit la substance déchaînant (produisant les accidents chez l'animal anaphylactisé) injectée, pour peu qu'elle provoque l'anaphylaxie, les symptômes sont presque les mêmes, de sorte que les toxogénines diverses sont probablement des substances très semblables, sinon identiques, et que les apotoxines diverses sont aussi des substances extrêmement semblables sinon identiques. » (Ch. Richet, *L'Anaphylaxie*, p. 241).

« Quel que soit l'antigène (substance toxique) injecté, écrit-il encore, si la dose seconde est de même nature, elle provoque des accidents anaphylactiques et ces accidents sont à peu près les mêmes. Qu'il s'agisse de mytilo-congestine, de subérito-congestine, d'actino-congestine ou de crépitine, c'est toujours le même ensemble de réactions organiques, de sorte qu'on est tenté de croire qu'il s'agit toujours du même poison final, une même et unique apotoxine » (*Id.*, p. 45).

Ainsi Ch. Richet admet que des toxines différentes (on n'en saurait douter, puisque les symptomatologies engendrées par ces diverses substances, tout en présentant des points communs, présentent aussi des dissemblances très nettes), en se combinant à des toxogénines correspondantes, produisent des apotoxines beaucoup plus semblables entre elles que les toxines génératrices. N'est-il pas plus simple d'admettre que les diverses congestines sont capables d'agir sur divers tissus et sur divers appareils organiques de façon plus ou moins intense (les différences de leurs actions tenant essentiellement à l'exaltation de certains phénomènes et à l'atténuation de certains autres), mais au fond sur les mêmes tissus et de semblable façon pour chacun. L'anaphylaxie, en exagérant la sensibilité, amènerait en même ligne les symptômes minimes de l'intoxication à côté des symptômes fondamentaux; le tableau de l'anaphylaxie serait toujours le même, parce que tous les symptômes, portés au maximum, y apparaîtraient au même plan et

avec la même importance; tandis que le tableau des intoxications chez l'animal neuf est nettement différent, par suite de l'atténuation plus ou moins complète de certains symptômes, pouvant aller jusqu'à la suppression.

Nous arriverions ainsi à cette conclusion : *l'anaphylaxie est l'état d'hypersensibilité à l'action toxique de substances appartenant à la famille des congestines; l'hypersensibilité résultant d'une modification de l'organisme, la substance toxique ne subissant, avant d'agir, aucune transformation.*

— Quant à la toxogénine de Ch. Richet, dont la présence dans le sang a été constatée au moins dans les cas où l'anaphylaxie a pu être transmise par injections de sérum, quel rôle joue-t-elle?

Dans un *phénomène d'intoxication*, il y a toujours deux éléments à considérer, *le poison et l'être intoxiqué*, les phénomènes d'intoxication étant fonction tout aussi bien de l'être intoxiqué que du poison employé. Ch. Richet considère la réaction anaphylactique comme la manifestation d'une modification du poison. J'ai exposé ci-dessus les raisons pour lesquelles je la considère comme la manifestation d'une modification de l'organisme de l'être intoxiqué. Le sérum du chien anaphylactisé peut, au moins parfois, anaphylactiser un chien neuf; donc, il introduit, au moins dans ces cas, dans l'organisme de ce chien neuf, un élément, la toxogénine de Ch. Richet, qui provoque cette sensibilisation : sur cela, point de doute. Est-ce ce même élément qui détermine chez le chien activement anaphylactisé l'état d'anaphylaxie, c'est au moins très vraisemblable, et, en l'absence de faits contraires à cette hypothèse, nous pouvons la considérer comme acceptable. Car si la toxogénine n'existe pas toujours dans le sang circulant des animaux activement anaphylactisés (il est des cas où ce sang injecté à un animal neuf ne l'anaphylactise pas), on peut imaginer qu'elle existe dans les cellules sensibles aux congestines (ces cellules laissant passer dans le plasma sanguin une partie de leur toxogénine, dans des conditions qui n'ont pas encore été précisées).

Comment cette toxogénine produit-elle cet état anaphylactique? Certains auteurs ont supposé, étendant à l'anaphylaxie des conceptions imaginées à propos de l'immunisation, de l'hématolyse, etc., que ce corps pourrait bien se fixer sur le protoplasma des éléments physiologiques sensibles et permettre au poison de s'y fixer et d'exercer dès lors sur l'élément physiologique l'action toxique qu'il n'eût pas été capable de produire sans l'intervention de cette substance intermédiaire, sorte de trait d'union nécessaire entre le poison et la cellule intoxicable. Je n'ai jamais eu beaucoup d'enthousiasme pour cette conception, qui m'a toujours paru un peu puérile. et en tous cas dépassant considérablement les faits observés, et je préfère infiniment mieux qu'on apporte infiniment moins de précision dans des questions qui sont encore extrêmement mystérieuses pour nous. J'estime qu'il faut se borner à faire ici le rapprochement suivant.

La pepsine du suc gastrique n'agit pas sur les protéines en milieu rigoureusement neutre; elle agit au contraire en milieu acide, et, au moins pour des proportions modérées d'acide, elle agit d'autant plus énergiquement que la quantité d'acide est plus grande. L'acide ne se combine pas à la protéine, pour, d'autre part, s'unir aussi à la pepsine et la fixer ainsi sur la molécule de protéine, qu'elle pourrait dès lors entamer, c'est-à-dire peptoniser. En tous cas, on ne l'a pas établi. Les physiologistes, plus raisonnables ici que les pathologistes, ont traduit ce fait en disant que la pepsine peptonise les protéines en milieu acide, l'acide réalisant une

condition de milieu nécessaire à l'action de la pepsine. Sans doute, cette formule est vague, imprécise; elle ne résout pas le problème de la peptonisation gastrique des protéines; elle se borne à faire connaître une condition de cette peptonisation; et elle est excellente, cette formule, parce que présentement, nous ne connaissons absolument rien autre que cette condition de peptonisation.

De même nous dirons que, dans l'anaphylaxie, une substance apparaît dans l'organisme, dont on peut trouver une partie dans le sang circulant chez le chien, au moins parfois et au moins dans le cas d'anaphylaxie par congestines, — et que cette substance réalise une condition de milieu favorable à l'action toxique du poison employé. Par là, nous n'expliquons rien; nous constatons tout simplement. Et aujourd'hui, nous ne possédons pas assez de données expérimentales pour aller au-delà de cette simple constatation.

CHAPITRE III

LA SÉRO-ANAPHYLAXIE DU LAPIN

SOMMAIRE. — Séro-anaphylaxie du lapin et précipitation sérique. Les accidents locaux de la séro-anaphylaxie. La cachexie anaphylactique. Les manifestations de la réaction générale d'anaphylaxie : chute de pression artérielle, anurie, diminution de la coagulabilité du sang, polypnée ou accélération respiratoire, expulsion de matières fécales. De la mort dans la réaction générale d'anaphylaxie. Du nombre d'injections nécessaire pour créer l'état d'anaphylaxie. De la dose anaphylactisante du sérum de cheval. De l'incubation séro-anaphylactique. Des voies d'introduction du sérum anaphylactisant. Des substances anaphylactisantes du sérum. Des voies d'introduction du sérum toxique chez les anaphylactisés. Des substances toxiques du sérum. La séro-anaphylaxie du lapin est un état stable. Séro-anaphylaxie du cobaye; anti-anaphylaxie. Le lapin ne présente pas d'anti-anaphylaxie : expériences. Le lapin animal de choix pour l'étude de l'anaphylaxie. — Court résumé de quelques travaux sur l'anaphylaxie du lapin.

Au chapitre I, j'ai exposé les premières observations de séro-anaphylaxie chez le lapin. Il était nécessaire, pour assurer le développement des connaissances positives sur l'anaphylaxie, de les préciser, de les généraliser, de les interpréter. C'est l'œuvre à laquelle je me suis consacré, après cinq années d'interruption, durant lesquelles je n'avais pas de moyen de travail.

Les conditions dans lesquelles je m'étais placé, lorsque j'observai les premiers faits de séro-anaphylaxie, étaient les conditions mêmes dans lesquelles on se place pour obtenir un sérum précipitant le sérum de cheval, puisque, ainsi que je l'ai noté ci-dessus (p. 7), je me proposais précisément de préparer un

sérum précipitant le sérum de cheval. On sait que si on injecte à plusieurs reprises, à quelques jours d'intervalle, chez le lapin, du sérum de cheval, on communique au sérum ou au plasma du lapin préparé la propriété de précipiter le sérum de cheval.

Il est nécessaire, avant tout, de résoudre ce problème : *Les accidents observés à la suite des injections de sérum de cheval chez le lapin séro-anaphylactisé, sont-ils la conséquence de la production d'un précipité dans l'organisme de l'animal injecté.*

On peut répondre *non*, en s'appuyant sur les *trois groupes de faits* suivants (*C. R. Soc. Biologie*, 1906, p. 1143).

A. — On injecte à plusieurs reprises, chez des cobayes, du sérum sanguin de lapin, de façon à rendre leur sérum précipitant pour le sérum de lapin. Or, en injectant sous la peau et dans les veines de lapins neufs ce sérum de cobayes préparés, on ne provoque ni les accidents locaux, ni les accidents généraux, ni les accidents tardifs de l'anaphylaxie. Comme on n'a aucune raison de supposer que la précipitation qui se fait *in vitro*, quand on mélange le sérum des cobayes préparés et le sérum des lapins, ne se fait pas *in vivo*, on peut conclure du résultat négatif de ces essais que les accidents anaphylactiques locaux, généraux et tardifs ne sont pas la conséquence de la formation d'un précipité dans le sang ou dans les tissus de l'animal préparé.

Expériences 1 à 3.

Une demi-douzaine de cobayes reçoivent respectivement 3 centimètres cubes de sérum aseptique de lapin dans la cavité péritonéale, à 6 reprises, les 2, 9, 16, 24 février, 5 et 15 mars. Un cobaye est sacrifié le 19 mars : son sérum s'est montré précipitant pour le sérum de lapin (1 vol. sérum de lapin, 5 vol. sérum de cobaye, température 40°).

Le 20 mars, les cinq cobayes survivants sont sacrifiés, leur sang est abandonné à la coagulation spontanée dans un verre; le 21 mars, le sérum, qui s'est abondamment séparé du caillot, est décanté.

A 3 lapins neufs, A, B, C, j'injecte respectivement : à A, 2 centimètres cubes de sérum de cobaye sous la peau de l'oreille; — à B, 5 centimètres cubes de sérum de cobaye sous la peau de la paroi abdominale; — à C, 10 centimètres cubes de sérum de cobaye dans la veine marginale de l'oreille; chez ce dernier lapin, je n'ai observé ni polypnée, ni agitation dans les instants qui ont suivi l'injection.

Le lendemain matin, 18 heures après les injections, la résorption du sérum injecté sous la peau est absolument totale chez les lapins A et B; il n'y a pas trace d'inflammation ou de vaso-dilatation au niveau des points d'injection. Le lapin C n'a présenté, pendant les 3 mois qui ont suivi l'injection, ni cachexie, ni amaigrissement.

B. — On injecte à plusieurs reprises et de semaine en semaine à quelques lapins du sérum de cheval. On vérifie que ces lapins sont anaphylactisés, en injectant sous la peau ou dans les veines de l'un de ces lapins, pris au hasard, un peu de sérum de cheval. On saigne les autres lapins; on recueille leur sang; on le laisse coaguler, puis, après quelques heures, on sépare le sérum exsudé du caillot. On constate que ce sérum précipite *in vitro* le sérum de cheval. On en injecte lentement une certaine quantité dans les veines d'un lapin neuf, puis, quelques minutes plus tard, on injecte, toujours dans les veines, du sérum de cheval. Il se produit à coup sûr un précipité intraveineux. Or, il n'y a aucune manifestation anaphylactique. Donc les accidents anaphylactiques ne sont pas la conséquence de la formation d'un précipité albumineux dans les vaisseaux sanguins.

Expériences 4 à 8.

A cinq lapins, j'injecte respectivement 5 centimètres cubes de sérum aseptique de cheval dans la cavité péritonéale les 31 janvier, 5, 9, 14, 21 février, 2 et 7 mars.

Le 16 mars, je fais à tous ces lapins A, B, C, D, E une injection sous-cutanée abdominale de 5 centimètres cubes de sérum de cheval, et au lapin C une injection intraveineuse supplémentaire de 2 centimètres cubes de sérum de cheval. Ce dernier lapin présente, dans les instants qui suivent l'injection, de la polypnée passagère, et, dans les jours suivants, le développement d'une cachexie progressive, le conduisant à la mort en deux mois et demi. Au niveau des injections sous-cutanées abdominales se développent, dans les jours qui suivent : chez les lapins A et B, un énorme empâtement avec dégénérescence du tissu sous-cutané; chez les lapins C, D, E des plaques de nécrose. Ces cinq lapins sont donc nettement et fortement anaphylactisés.

Le 10 mars, je pratique chez les lapins A, B, C, D une saignée carotidienne aseptique et j'abandonne le sang 24 heures au repos pour recueillir le sérum.

A un lapin neuf, j'injecte dans la veine de l'oreille 20 centimètres cubes de sérum séro-précipitant des lapins, puis, 3 minutes plus tard, 2 centimètres cubes de sérum de cheval dans la veine de l'oreille, puis, 20 minutes plus tard, 2 centimètres cubes de sérum de cheval sous la peau de la paroi abdominale.

A la suite de l'injection intraveineuse de sérum de cheval, il ne s'est produit ni polypnée, ni agitation. Au niveau de la paroi abdominale, il ne se produit, à aucun moment, ni gangrène, ni empâtement, ni infiltration, ni œdème. Dans les 3 mois qui ont suivi l'injection, le lapin n'a présenté ni cachexie, ni amaigrissement.

C. — On mélange *in vitro* du sérum de cheval et du sérum de lapins préparés par injections multiples de sérum de cheval

c'est-à-dire du sérum précipitant le sérum de cheval. On laisse le précipité se former et se réunir de façon à en reconnaître l'existence. Puis on agit de façon à répartir le précipité dans la masse liquide, et on injecte ce liquide avec le précipité qu'il tient en suspension, soit dans les veines, soit sous la peau. Il ne se produit aucun accident local, général ou tardif. Le précipité n'est donc pas la cause des accidents anaphylactiques.

Expérience 9.

Je mélange *in vitro* 1 volume de sérum aseptique de cheval et 5 volumes de sérum de lapin séro-précipitant (c'est le sérum du sang recueilli le 20 mars chez les lapins A, B, C, D des expériences ci-dessus rapportées, Série B) et j'abandonne ce mélange 1/2 heure environ à l'étuve à 40°. Il s'est déposé un abondant précipité, floconneux mais léger, qu'il est facile de remettre en fine suspension par une agitation légère.

A un lapin neuf, j'injecte dans la veine auriculaire 10 centimètres cubes du mélange, y compris le précipité, et sous la peau de l'abdomen 5 centimètres cubes du même mélange. Or, il n'est possible d'obtenir à aucun moment aucun phénomène séro-anaphylactique, ni agitation, ni polypnée, ni œdème local, ni cachexie tardive.

Accessoirement, il est possible de constater que la production de certains précipités dans le sang circulant n'a pas pour conséquence des accidents ayant les caractères des accidents séro-anaphylactiques. En voici deux exemples (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 7, fasc. 4, p. 514, 1909).

Expériences 10 et 11.

Je prépare une émulsion de cire blanche d'abeilles par le procédé suivant : je dissous de la cire dans du chloroforme; j'ajoute à cette solution chloroformique tiède 2 volumes d'alcool absolu chaud, et je projette le mélange par petites fractions dans un volume assez considérable d'eau bouillante. Quand l'alcool et le chloroforme sont évaporés, je jette sur un filtre : il passe une liqueur opalescente (d'où l'on peut précipiter la cire par les acides ou par les sels). De cette liqueur contenant en émulsion fine la cire, j'injecte 10 centimètres cubes dans les veines d'un lapin. Or, la cire est précipitée de cette liqueur par le sérum, liqueur saline, ainsi du reste qu'on peut le vérifier *in vitro*; il s'est donc formé un précipité dans le sang circulant. Cette injection ne détermine aucune modification circulatoire ou respiratoire.

D'autre part, je prépare une émulsion d'argile plastique dans l'eau distillée; je filtre sur papier. Je vérifie que cette liqueur argileuse précipite son argile quand on la mélange à du sérum sanguin. Elle doit donc précipiter quand on l'introduit dans le sang circulant. J'en injecte 10 centimètres cubes dans la veine auriculaire d'un lapin. Je ne puis relever sur les courbes recueillies aucun changement respiratoire ou circulatoire.

En résumé, la formation d'un précipité (tel que celui qui résulte de l'action d'un sérum séro-précipitant sur le plasma

sanguin correspondant) *dans les vaisseaux ne provoque pas l'apparition des phénomènes qui se présentent dans la réaction d'anaphylaxie.*

Je reviendrai ultérieurement sur ce problème pour parachever la démonstration de l'indépendance des deux phénomènes de précipitation et d'anaphylaxie, en établissant que les réactions anaphylactiques se peuvent observer dans des conditions où l'on ne saurait imaginer qu'il se produit une précipitation.

Il convient maintenant d'examiner avec précision *les divers symptômes de l'anaphylaxie* précédemment notés.

— Si on injecte sous la peau de l'abdomen d'un lapin préparé par 6 injections de sérum de cheval, espacées de 7 jours en 7 jours, quelques centimètres cubes de sérum de cheval, on provoque des *accidents locaux*, plus ou moins graves : œdème, infiltrations caséuses plus ou moins considérables, gangrène. Si on pratique l'injection sous la peau de l'oreille, on engendre un œdème très volumineux, accompagné d'une rougeur intense, mais cet œdème longtemps persistant, n'est qu'exceptionnellement accompagné de destruction des tissus.

Si on injecte dans l'épaisseur des muscles de la cuisse d'un lapin préparé par 5 à 6 injections de sérum de cheval, espacées de 7 jours en 7 jours, quelques centimètres cubes de sérum de cheval, on développe, au moins parfois, des lésions microscopiques, représentées par des masses caséuses, accumulées entre les muscles et par des altérations particulières du tissu musculaire lui-même.

Une note publiée en collaboration avec M. Breton (*C. R. Soc. Biologie*, 1903, p. 1478) renferme des renseignements détaillés sur les lésions cutanées séro-anaphylactiques du lapin. Il est parfaitement inutile de la transcrire ici et même de la résumer, l'intérêt qu'elle présente étant extrêmement minime pour la suite de mon exposé.

— J'ai signalé la *cachexie* remarquable *des lapins séro-anaphylactisés*, qui avaient survécu à l'injection intraveineuse de sérum de cheval, après avoir présenté les accidents généraux,

sur lesquels je reviendrai tout à l'heure. Je n'ai pas fait l'étude systématique de cette cachexie, qui conduit l'animal à la mort en 6 à 8 semaines, en général sans accidents aigus. J'ai seulement examiné le sang dans les 10 jours suivant une injection cachectisante, et en particulier j'ai fait la numération des globules rouges et des globules blancs.

Durant les 3 ou 4 premiers jours qui suivent l'injection, le nombre des hématies est normal : il s'abaisse ensuite rapidement pendant 2 ou 3 jours, et se fixe dès lors à un taux représentant un peu plus de la moitié du taux normal. Par contre, le nombre des leucocytes augmente très notablement.

Expérience 12.

Un lapin, anaphylactisé par 7 injections de sérum de cheval, pratiquées à 6 ou 8 jours d'intervalle, sous la peau, a reçu en injection intraveineuse 4 centimètres cubes de sérum de cheval : les accidents généraux de la réaction d'anaphylaxie se sont régulièrement produits, puis le lapin est revenu en moins de 2 heures à l'état normal. Le 4^e jour après l'injection, le lapin maigrit extrêmement, son poil est hérissé, ses oreilles sont tombantes.

La numération des globules rouges a donné les résultats suivants :

HÉMATIES PAR MILLIMÈTRE CUBE DE SANG	
Le jour de l'injection	5.800.000
Le 1 ^{er} jour après l'injection	5.600.000
Le 2 ^e — — — — —	5.700.000
Le 4 ^e — — — — —	4.800.000
Le 6 ^e — — — — —	3.800.000
Le 8 ^e — — — — —	3.600.000
Le 10 ^e — — — — —	3.700.000

A partir de ce moment, et jusqu'à la mort qui survient 6 semaines après l'injection, le nombre des globules rouges oscille autour de 3.600.000.

Les leucocytes, très peu nombreux dans le sang de lapin normal se multiplient en même temps que diminuent les hématies, non seulement par rapport aux hématies, mais encore en valeur absolue. Le jour de l'injection, il y avait moins de 1 leucocyte pour 1.000 hématies; le 10^e jour après l'injection, il y avait environ 1 leucocyte pour 80 hématies.

— Ces quelques remarques faites, il convient d'examiner attentivement les manifestations de la *réaction générale d'anaphylaxie*, de la *crise d'anaphylaxie*, qui se développe à la suite de l'injection de sérum de cheval dans les veines de l'animal préparé.

J'ai indiqué (Chap. I, p. 5 et 6) les *manifestations essentielles de la crise anaphylactique du lapin*, telles que les révèle l'examen de l'animal, telles qu'elles se déroulent sous les yeux de l'ob-

servateur : *modifications du rythme respiratoire, émission de matières fécales, chute sur le flanc, mouvements convulsifs, etc.* A ces phénomènes viennent s'en joindre quelques autres, qui ne sont connus que par l'analyse physiologique, et tout particulièrement *la chute de la pression artérielle et la diminution de la coagulabilité du sang*. Ces deux phénomènes sont d'autant plus importants qu'ils se retrouvent toujours dans la symptomatologie de la crise anaphylactique du lapin, tandis que quelques-uns des phénomènes directement observables peuvent manquer chez certains lapins, dans des cas dont je fixerai ci-dessous le déterminisme.

L'étude de ces faits doit se faire sur les lapins qui ne meurent pas dans le cours de la crise anaphylactique, sur ceux qui surmontent cette crise; car, dans les cas où la mort suit l'injection à 2 ou 3 minutes d'intervalle, la symptomatologie est beaucoup moins nette, et, par suite, son étude est plus difficile.

— L'injection intraveineuse de sérum de cheval à la dose de 5, de 10, de 20, de 40 centimètres cubes chez le lapin neuf ne détermine aucune chute de la pression artérielle, et, d'une façon générale, aucune modification importante ou durable de cette pression artérielle. L'injection intraveineuse de quelques centimètres cubes de sérum de cheval chez le lapin préparé par plusieurs injections de sérum de cheval, espacées de 7 jours en 7 jours, provoque une *chute de la pression artérielle précoce, brusque, considérable, durant aussi longtemps que la crise d'anaphylaxie*.

Expérience 13.

Un lapin a été séro-anaphylactisé par 6 injections sous-cutanées de 5 centimètres cubes de sérum de cheval, espacées de 7 jours. Je lui injecte dans les veines 5 centimètres cubes de sérum de cheval, l'injection durant 20 secondes. Avant l'injection, la pression carotidienne était de 106 millimètres de mercure; elle se maintient à cette hauteur pendant la durée de l'injection et environ 20 secondes après la fin de l'injection; puis elle s'abaisse très brusquement, tombant en 20 secondes à 34 millimètres de mercure, et se maintenant très exactement à ce niveau pendant toute la durée de l'observation (20 à 25 minutes). A ce moment, le lapin étant détaché présente très manifestement de l'incoordination motrice, se couche sur le flanc, respire précipitamment: la crise n'était pas encore terminée. On peut en outre noter un détail: les oscillations respiratoires et cardiaques de la pression artérielle, telles qu'on les observe chez l'animal avant l'injection du sérum de cheval, se sont, après cette injection, considérablement atténuées, au point d'être à peine perceptibles à la loupe.

Expérience 14.

Un lapin a été séro-anaphylactisé par 6 injections de 5 centimètres cubes de sérum de cheval, pratiquées sous la peau, et espacées de 6 à 7 jours. Je lui injecte dans la veine de l'oreille 5 centimètres cubes de sérum de cheval en 20 secondes. La pression, avant l'injection, était de 104 millimètres de mercure. Elle se maintient à cette hauteur environ 25 secondes après la fin de l'injection, puis elle s'abaisse brusquement et tombe en 20 secondes à 38 millimètres, valeur à laquelle elle se fixe pendant 20 minutes, puis, lentement mais progressivement, la pression remonte pour atteindre 95 millimètres, soit une valeur voisine de sa primitive valeur, 3/4 d'heure environ après l'injection.

Expériences 15 à 22.

Voici, sous forme de tableau, le résumé de 8 expériences, dans lesquelles j'ai noté la dépression consécutive à l'injection intraveineuse de sérum de cheval chez des lapins séro-anaphylactisés.

POIDS DU LAPIN	2.250	2.120	1.980	2.340	2.060	2.080	2.210	2.170
NOMBRE DES INJECTIONS PRÉPARATOIRES	8	8	6	6	6	5	5	5
URÉE DE LA PRÉPARATION (EN JOURS)	63	63	49	49	49	42	42	42
DATE DE LA DERNIÈRE INJECTION (EN JOURS)	7	7	7	7	7	7	7	7
QUANTITÉ DE SÉRUM INJECTÉ (EN CENTIMÈTRES CUBES)	5	5	5	4	4	4	4	4
Au début.	102	107	104	100	110	112	108	100
1 minute	74	44	66	72	85	68	90	85
2 —	64	66	62	80	63	64	38	76
3 —	42	42	60	74	61	56	34	68
4 —	36	40	56	68	59	56	34	62
6 —	34	40	52	58	46	56	34	58
8 —	34	40	58	56	46	56	34	55
10 —	34	40	60	56	46	56	34	55
12 —	34	40	60	56	46	56	34	55
15 —	34	40	62	56	46	62	34	55
20 —	34	40	66	60	46	65	34	55
30 —	36	46	68	62	50	65	34	55
40 —	40	50	68	62	52	68	38	55
50 —	42	52	72	66	56	72	42	60
60 —	48	56	72	66	60	75	48	64
GRANDEUR DE LA DÉPRESSION	68	67	52	44	64	66	74	45

Ces exemples suffisent pour faire connaître les caractères généraux de la chute de pression artérielle dans les cas les plus typiques. *Parfois le phénomène est atténué* : c'est ce qui arrive,

par exemple, lorsque la quantité de sérum de cheval injectée dans les veines est peu considérable. La chute de pression est alors plus tardive (elle ne débute pas avant 2 minutes après l'injection), plus lente à se développer (la chute demande au moins 2 à 3 minutes pour se réaliser), moins profonde (la pression peut ne s'abaisser qu'à 70 ou même qu'à 80 millimètres de mercure), et moins durable (la pression remonte déjà quelques minutes après être tombée et revient à sa valeur primitive en 15 à 20 minutes). Mais ce ne sont là que des *différences quantitatives*. *D'une façon générale, la crise d'anaphylaxie comporte toujours une chute de la pression artérielle* (Arch. internat. de Physiologie, vol. 7, fasc. 4, p. 479, 1909).

Voici quelques exemples, dans lesquels la pression artérielle présente une chute atténuée en grandeur et en durée.

Expériences 23 à 28.

POIDS DU LAPIN	1.990	1.850	2.120	2.040	2.130	2.010
NOMBRE DES INJECTIONS PRÉPARATOIRES	5	5	6	6	6	6
DÉBUT DE LA PRÉPARATION (EN JOURS)	42	42	49	49	49	49
DATE DE LA DERNIÈRE INJECTION PRÉPARATOIRE (EN JOURS)	7	7	7	7	7	7
QUANTITÉ DE SÉRUM INJECTÉ (EN CENTIMÈTRES CUBES)	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5
Au début	105	108	116	92	108	104
1 minute	105	108	116	92	108	104
2 —	105	108	116	92	108	102
3 —	102	104	112	90	105	96
4 —	98	96	98	82	94	90
6 —	91	92	98	78	88	90
8 —	90	88	98	76	88	90
10 —	88	84	100	74	88	92
12 —	84	80	100	72	92	98
15 —	82	80	102	72	94	102
20 —	82	84	102	72	98	106
25 —	84	88	104	72	100	104
30 —	86	92	106	82	104	104
GRANDEUR DE LA DÉPRESSION	23	24	18	20	20	14

Cette dépression vasculaire a une conséquence facile à prévoir, l'*anurie temporaire*. On sait que la quantité d'urine produite en un temps donné, chez un animal donné, varie dans le même sens que la pression artérielle, toutes autres conditions étant égales, diminuant notamment avec elle, et que cette diminution conduit à la suppression de l'urine, quand la valeur de la pression artérielle est égale ou inférieure à 40 millimètres de mercure. On peut donc s'attendre à constater l'anurie durant la période de dépression vasculaire de la crise d'anaphylaxie.

Expérience 29.

Un lapin a été anaphylactisé par 6 injections sous-cutanées de 5 centimètres cubes de sérum de cheval, pratiquées de 7 jours en 7 jours. Par la veine auriculaire, j'injecte 80 centimètres cubes d'eau salée à 1 p. 100, de façon à augmenter considérablement la production d'urine. La pression artérielle est égale à 108 millimètres de mercure. A travers un orifice pratiqué sur la ligne blanche abdominale, au-dessus de la symphyse pubienne, j'attire la vessie urinaire au dehors; je l'incise largement pour mettre à nu les orifices des uretères, et je recueille à l'aide de boulettes de coton hydrophile l'urine qui s'écoule en 5 minutes: j'en recueille 0,940 gramme. J'injecte alors dans la veine de l'oreille 4 centimètres cubes de sérum de cheval. Après 45 secondes, la pression commence à baisser; pour se fixer rapidement à 41 millimètres mercure. A partir de ce moment, la sécrétion urinaire est absolument tarie (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 7, fasc. 4, p. 481, 1909).

Les physiologistes ont recours à divers artifices pour abaisser la pression artérielle; tantôt ils pratiquent une abondante saignée; tantôt ils sectionnent la moelle dans la région cervicale inférieure, etc. Ils pourraient aussi injecter du sérum de cheval dans les veines d'un animal séro-anaphylactisé, et cette façon de procéder présenterait au moins un avantage, c'est que, la pression artérielle remontant progressivement quand la crise se dissipe, il leur serait facile de noter les rapports des différentes pressions (depuis une pression minime, jusqu'à la pression normale) et des grandeurs correspondantes du phénomène dont ils font l'étude, par exemple les rapports de la pression artérielle et de la quantité d'urine produite en un temps donné.

— A la suite de l'injection de sérum de cheval dans les veines du lapin séro-anaphylactisé, la *coagulabilité de son sang diminue*, sans pourtant disparaître complètement.

Voici quelques expériences destinées à fixer la nature et la grandeur du phénomène.

Expériences 30 à 33.

Je mets à nu la carotide d'un lapin neuf; je l'incise et j'y adapte une canule munie d'un tube de caoutchouc, afin de faire arriver quelques centimètres cubes (5 à 6 centimètres cubes) de sang directement dans une petite capsule de porcelaine. Dans le sang ainsi recueilli, les premiers dépôts fibrineux apparaissent 10 minutes après la prise; la coagulation massive est réalisée en 14 minutes.

Je répète l'expérience sur un lapin séro-anaphylactisé par 5 ou 6 injections sous-cutanées de sérum de cheval; j'obtiens les mêmes résultats. Donc la préparation anaphylactique ne modifie pas la coagulabilité du sang du lapin.

Dans les veines d'un lapin neuf, j'injecte 5 centimètres cubes de sérum de cheval, puis, 5 minutes plus tard, je fais une prise de sang carotidien. La coagulation se produit dans le même temps et avec les mêmes caractères que chez le lapin neuf, qui n'a reçu aucune injection intraveineuse. Donc le sérum de cheval injecté dans les veines du lapin neuf ne modifie pas la coagulabilité de son sang.

Dans les veines d'un lapin préparé par 6 injections sous-cutanées de 5 centimètres cubes de sérum de cheval, faites de semaine en semaine, j'injecte 5 centimètres cubes de sérum de cheval, et, après 5 minutes, je retire, suivant la technique indiquée, quelques centimètres cubes de sang carotidien: les premiers dépôts fibrineux apparaissent 50 minutes environ après la prise, et la coagulation en bloc demande 80 minutes environ pour se produire.

Ces diverses expériences, maintes fois répétées, ont toujours donné les mêmes résultats généraux. Donc *le retard de coagulation du sang, ou, comme on dit plus souvent, la diminution de la coagulabilité du sang est un des phénomènes de la crise d'anaphylaxie*. C'est même un des phénomènes *absolument constants*, au même titre que la chute de pression artérielle: dans aucun cas, je ne l'ai vue manquer (*Arch. internat. de Physiologie*, vol. 9, fasc. 2, p. 157, 1910).

— L'injection intraveineuse de sérum de cheval chez les lapins séro-anaphylactisés provoque en général une *polypnée considérable et assez longuement durable*.

En voici un exemple typique :

Expérience 34.

Un lapin a été séro-anaphylactisé par 7 injections sous-cutanées de 5 centimètres cubes de sérum de cheval, espacées de 6 à 7 jours. Je lui injecte dans la veine de l'oreille 4 centimètres cubes de sérum de cheval, l'injection durant de 20 à 25 secondes.

Avant l'injection, la respiration était au rythme de 60 par minute. Elle conserve ce rythme pendant l'injection et pendant 1 minute 1/2 après l'injection; puis, brusquement, le rythme change; il passe à 180, atteint rapidement 320 et ne diminue que très lentement, pour reprendre sa primitive valeur 40 minutes après l'injection, ainsi que l'indique le tableau suivant :

TEMPS	RYTHME RESP.	TEMPS (suite)	RYTHME RESP.	TEMPS (fin)	RYTHME RESP.
Avant l'inj.	60	4 minutes .	300	25 minutes .	105
Aussit. apr.	60	5 —	220	30 —	90
1/2 minute.	180	8 —	180	35 —	75
1 —	320	12 —	140	40 —	60
2 —	240	15 —	130	45 —	60
3 —	240	20 —	120	50 —	60

C'est une polypnée simple sans trace de dyspnée, c'est-à-dire qu'il n'y a d'autre modification respiratoire que la modification de rythme. Dans quelques cas, on ne relève pas une véritable polypnée, mais une notable *accélération respiratoire*.

Expérience 35.

Un lapin séro-anaphylactisé par 8 injections sous-cutanées de sérum de cheval, présentant de larges plaques de gangrène cutanée abdominale, reçoit en injection intraveineuse 4 centimètres cubes de sérum de cheval en 40 secondes

Avant l'injection, la respiration était au rythme de 50 par minute. Une minute après la fin de l'injection, elle est au rythme de 100 par minute, rythme qu'elle ne conserve pas plus de 45 à 50 secondes, pour reprendre ensuite le rythme de 50 par minute.

Enfin, et tout à fait exceptionnellement, j'ai constaté une absence complète de modification respiratoire (2 cas sur plus de 100 expériences), bien que, dans ces cas, il y ait eu réaction anaphylactique, comme en témoigne l'abaissement de la pression carotidienne.

Donc, *bien que la polypnée le plus souvent, ou, à son défaut, l'accélération respiratoire soient, chez le lapin, des phénomènes à peu près constants de la réaction d'anaphylaxie, elles ne présentent pas le caractère d'absolue constance de l'abaissement de la pression carotidienne et de la diminution de la coagulabilité du sang (Arch. internat. de Physiologie, vol. 7, fasc. 4, p. 483, 1909).*

Expériences 36 à 41.

Voici, sous forme de tableau, le résumé d'expériences, dans lesquelles j'ai noté à la fois l'accélération respiratoire ou la polypnée, et les modifications de la pression artérielle.

POIDS DU LAPIN	2025		1940		1980		1960		2110		2220	
NOMBRE DES INJECTIONS PRÉPARATOIRES	6		6		5		5		5		5	
DÉBUT DE LA PRÉPARATION (EN JOURS)	42		42		35		35		35		35	
DATE DE LA DERN. INJECTION PRÉPARATOIRE (EN JOURS)	7		7		7		7		7		7	
QUANTITÉ DE SÉRUM INJECTÉE (EN CENTIMÈTRES CUBES)	4		4		4		4		4		4	
	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.
Au début.	116	60	110	80	105	60	132	70	96	60	100	60
1/2 minute	116	60	110	80	105	60	132	70	96	60	100	60
1 —	75	140	82	120	59	100	106	120	98	60	100	60
2 —	72	180	90	180	57	190	96	160	72	110	97	150
3 —	70	180	84	180	52	240	54	180	54	140	92	160
4 —	67	150	70	180	53	170	46	220	36	210	85	160
6 —	60	130	66	160	55	150	40	180	40	200	84	160
8 —	52	120	62	130	55	120	40	140	40	180	81	150
10 —	52	100	62	100	55	100	40	100	40	160	80	140
12 —	52	90	64	100	58	90	40	90	40	140	80	130
15 —	52	80	65	90	62	80	40	90	40	110	75	130
18 —	52	70	66	80	66	60	48	80	40	100	79	150
21 —	52	60	70	80	72	60	48	80	40	80	80	160
25 —	52	60	72	80	75	60	52	70	40	70	82	120
30 —	52	60	75	80	78	60	56	70	40	60	86	90
DÉPRESSION (EN MILLIMÈTRES)	64		48		53		72		60		25	
ACCÉLÉRATION RESPIRATOIRE	120		100		180		150		150		100	
DURÉE DE L'ACCÉL. (EN MIN.)	14		14		14		20		24		30	

— Pendant que se déroule le tableau respiratoire et circulaire, dont j'ai tracé ci-dessus les grandes lignes, il se produit une *abondante expulsion de matières fécales*; les bols sont d'ailleurs absolument naturels; il n'y a pas de diarrhée. On

distingue parfois très nettement à travers la paroi abdominale les *mouvements exagérés de l'intestin*.

L'expulsion des matières fécales est plus ou moins considérable : tantôt il est expulsé 40, 50, 60 bols fécaux en quelques minutes; tantôt on n'en compte que 25 à 30; tantôt on n'en voit que 8; parfois même, il n'y en a que 2 ou 3, quantité qui n'indique plus une modification fonctionnelle notable.

C'est dire que *l'expulsion des bols fécaux n'a pas le caractère de constance, de netteté, de précision qu'offrent l'abaissement de la pression carotidienne et la diminution de la coagulabilité du sang*. Aussi convient-il de considérer l'abaissement de la pression et la diminution de la coagulabilité du sang comme les faits caractéristiques d'une réaction d'anaphylaxie positive; la polypnée et l'expulsion de bols fécaux étant des faits complémentaires, importants sans doute, fréquents, très fréquents même, mais cependant moins constants que les précédents.

— La première note que j'ai publiée sur la séro-anaphylaxie du lapin (*C. R. Soc. biologie* 1903, p. 817) et dont j'ai rappelé les parties essentielles au chapitre 1 p. 3, contient l'indication de la *mort foudroyante*, suivant de très près l'injection du sérum de cheval dans les veines du lapin, et qu'on observe assez fréquemment.

En voici un cas, pris parmi beaucoup d'autres.

Expérience 42.

Un lapin a reçu 8 injections sous-cutanées abdominales de 5 centimètres cubes de sérum de cheval, espacées de 6 ou 8 jours. On peut noter, à la fin de la préparation, la présence d'une grosse masse de pus aseptique au niveau de la paroi abdominale; mais il n'y a pas de gangrène cutanée. Environ 10 jours après la dernière injection sous-cutanée, j'injecte dans la veine auriculaire 4 centimètres cubes de sérum de cheval frais, l'injection durant environ 20 secondes. La pression artérielle était égale à 100 millimètres de mercure avant l'injection. Elle conserve cette valeur pendant l'injection et pendant les 30 à 35 secondes qui suivent. Elle descend alors brusquement, tombant en 6 secondes à 40 millimètres : à ce moment, 40 secondes se sont écoulées depuis la fin de l'injection. — Au point de vue respiratoire, le rythme est à 80 par minute avant l'injection, pendant l'injection et pendant les 20 à 30 secondes qui suivent la fin de l'injection. Au moment où la pression baisse, le rythme s'accélère : je note 140 respirations par minute à 3/4 de minute après la fin de l'injection, et 200 respirations par minute à 1 minute 1/4

après la fin de l'injection. Après une période de violente agitation, comprise entre 1 minute $\frac{1}{4}$ et 1 minute $\frac{3}{4}$, l'animal, dont la pression artérielle tombe à zéro, exécute 7 à 8 respirations profondes, asphyxiques, largement espacées, la dernière ayant lieu 2 minutes $\frac{1}{2}$ après la fin de l'injection.

Toutes les expériences dans lesquelles la mort fut la conséquence prochaine de l'injection intraveineuse de sérum de cheval chez les lapins séro-anaphylactisés sont équivalentes à celle-là. On note : au point de vue circulatoire, la chute très brusque et presque immédiatement totale de la pression ; au point de vue respiratoire, la polypnée, l'agitation et la respiration désordonnée, puis, précédant immédiatement la mort, une courte dyspnée.

— On pourrait, sans doute, étudier quelques autres symptômes de la réaction d'anaphylaxie du lapin, mais je ne m'y attarderai pas, car je ne me propose pas de faire connaître cette maladie du lapin étudiée pour elle-même, mais bien d'user de cette maladie du lapin pour chercher à éclairer un grand problème de physiologie pathologique. L'étude des symptômes de la crise d'anaphylaxie n'est pas un but, mais un simple moyen. Ce que j'ai noté ci-dessus suffit amplement pour l'étude que je me propose d'exposer.

Cette étude de symptomatologie ne résout pas l'entier problème de la séro-anaphylaxie du lapin. Elle doit être complétée par l'examen de plusieurs questions importantes.

— Dans les expériences dont il a été question jusqu'ici, les lapins avaient toujours reçu un assez grand nombre d'injections préparatoires, 5 au minimum, souvent 6 et même 8, espacées de 7 jours en 7 jours en général, de sorte que 5 semaines au minimum, et souvent 6 à 8 semaines, s'étaient passées entre le début de la préparation et le jour de l'essai d'anaphylaxie, ce dernier étant toujours postérieur d'au moins 5 à 6 jours à la dernière injection préparatoire.

Ces 5 injections préparatoires représentent-elles un mini-

num nécessaire? Ou bien peut-on observer des symptômes d'anaphylaxie chez des animaux ayant reçu un nombre d'injections inférieur à 5?

Au point de vue des *accidents cutanés*, ce n'est généralement qu'à la 4^e ou à la 3^e injection qu'ils commencent à se manifester, étant entendu que les injections sont faites à 6 ou 7 jours d'intervalle.

Au point de vue des *accidents généraux*, on a pu manifester les phénomènes circulatoires, respiratoires, etc. de l'anaphylaxie chez des lapins ayant reçu moins de 5 injections préparatoires.

En voici des exemples :

Expérience 43.

Un lapin a reçu 4 injections sous-cutanées de 5 centimètres cubes de sérum de cheval les 3, 7, 13 et 19 février. — Le 27 février, il y a un très léger épaissement de la paroi abdominale au niveau de la dernière injection sous-cutanée. Je lui injecte dans la veine marginale de l'oreille 4 centimètres cubes de sérum de cheval.

La pression carotidienne est égale à 110 millimètres de mercure; elle conserve cette valeur pendant toute la durée de l'injection (l'injection a été faite lentement, 50 secondes) et 10 secondes après la fin de l'injection. Elle s'abaisse alors brusquement, tombant en 30 secondes à 74 millimètres, valeur à laquelle elle se fixe pendant les 20 à 25 minutes que dure l'observation. La respiration était au rythme de 50 par minute avant l'injection; elle s'accélère au moment où commence à baisser la pression, prenant d'emblée le rythme polypnéique, comme l'indique le tableau suivant :

TEMPS	RYTHME RESP.	TEMPS (suite)	RYTHME RESP.
Au moment de l'inj.	50	8 minutes	140
1 minute	210	12 —	20
2 —	180	16 —	180
4 —	100	20 —	50

Il y a eu émission de très nombreux bols fécaux.

Expérience 44.

Un lapin a reçu 3 injections sous-cutanées de sérum de cheval les 7, 13 et 19 février. Je ne relève aucune lésion locale le 3 mars. A cette date, je lui injecte dans la veine auriculaire 4 centimètres cubes de sérum de cheval.

Je note un abaissement de la pression carotidienne, qui passe de 100 millimètres à 46 millimètres de mercure, et une accélération de la respiration, qui passe du rythme 60 au rythme 110 par minute. Le sang extrait de la carotide 20 minutes après l'injection présente ses premiers

flocons fibrineux 35 minutes et est coagulé en bloc 50 minutes après la prise (retard très net de la coagulation, puisque le sang d'un lapin recueilli dans les mêmes conditions coagule en masse en 15 minutes environ). J'ai pu reconnaître des mouvements intestinaux exagérés, très visibles à travers la paroi abdominale et noter l'expulsion de bols fécaux assez nombreux.

Le lapin s'est complètement rétabli et n'a pas présenté de cachexie.

Il suffit d'ailleurs d'une seule injection préparatoire pour anaphylactiser le lapin.

Expérience 45.

Un lapin a reçu le 13 novembre sous la peau de l'abdomen 5 centimètres cubes de sérum de cheval. Le 2 décembre, soit 19 jours après l'injection sous-cutanée, je fais une injection intraveineuse de 4 centimètres cubes de sérum de cheval.

La pression carotidienne était à 116 millimètres de mercure; elle s'abaisse, 1 minute après la fin de l'injection, assez lentement du reste, pour se fixer, 4 minutes après la fin de l'injection, à 44 millimètres. La respiration était au rythme de 50 par minute avant l'injection; elle commence à s'accélérer 1/2 minute après la fin de l'injection pour passer par le rythme de 210 par minute, 5 minutes après l'injection, et revenir progressivement au rythme primitif, qu'elle reprend 16 minutes après l'injection. Il n'y a pas eu émission de bols fécaux. La coagulabilité du sang est diminuée: les premiers flocons fibrineux se forment à 40 minutes; la coagulation est totale en 1 heure. Il n'y a pas eu cachexie consécutive.

Donc une seule injection sous-cutanée de sérum de cheval suffit à engendrer l'anaphylaxie chez le lapin.

Toutefois, il faut remarquer que cette anaphylaxie n'est jamais aussi intense que celle qu'on obtient dans le même temps en fractionnant les doses de sérum et en répétant les injections.

On en peut conclure qu'il y a *des degrés dans l'anaphylaxie* (Arch. internat. de physiologie, vol. 7, fasc. 4 p. 496, 1909).

Si, par exemple, on injecte en une seule fois 40 centimètres cubes de sérum de cheval sous la peau d'un lapin, on peut, par une nouvelle injection de 5 centimètres cubes de sérum de cheval, obtenir les effets généraux anaphylactiques, baisse de pression artérielle, diminution de la coagulabilité du sang; accélération respiratoire, parfois même expulsion de nombreux bols fécaux; mais cette seconde injection n'engendre ni lésions locales, ni cachexie tardive, même si l'essai est tenté 50 jours après l'injection préparatoire.

Si on injecte tous les 6 jours 5 centimètres cubes de sérum de cheval, on note après 8 injections (40 centimètres cubes de sérum au total), ou même après 6 injections (30 centimètres cubes de sérum au total), soit après 48 jours ou 36 jours, tous les accidents anaphylactiques, y compris les accidents locaux les plus graves et la cachexie.

— En général, les injections préparantes étaient de 5 centimètres cubes de sérum de cheval. Mais on peut réduire considérablement la dose.

En voici des exemples.

Expérience 46.

Un lapin a reçu les 21 et 29 mai, 4 et 11 juin, en injection sous-cutanée, chaque fois 1 centimètre cube d'un liquide obtenu en mélangeant 1 centimètre cube de sérum de cheval et 99 centimètres cubes d'eau salée à 1 p. 100, soit 0 cmc. 01 de sérum par injection, et au total 0 cmc. 04.

Le 26 juin, je pratique une injection intraveineuse de 4 centimètres cubes de sérum de cheval. La pression, qui était de 102 millimètres de mercure, commence à baisser 2 minutes après la fin de l'injection; elle continue à baisser lentement pendant 3 minutes, pour se fixer à 42 millimètres. La respiration présente une légère accélération: elle passe du rythme 60 par minute au rythme 80 (accélération respiratoire, mais pas polypnée). Le lapin ne réagit pas localement à l'injection sous-cutanée; il ne présente pas de cachexie dans la suite.

Expérience 47.

Un lapin a reçu le 8 décembre en injection sous-cutanée abdominale 10 centimètres cubes de sérum de cheval dilué au centième au moyen d'eau salée à 1 p. 100, soit 0 cmc. 1 de sérum.

Le 8 janvier, soit 31 jours plus tard, j'injecte dans la veine de l'oreille 4 centimètres cubes de sérum de cheval. La pression, avant l'injection, était égale à 100 millimètres de mercure; elle se maintient à ce niveau 1 minute après la fin de l'injection, puis s'abaisse lentement et régulièrement pour se fixer à 80 millimètres. La respiration était au rythme de 60 par minute; elle s'accélère déjà 20 secondes après la fin de l'injection; elle est au rythme de 160 à 180 au bout de 2 minutes; elle se maintient à un rythme supérieur à 100 pendant plus de 15 minutes. Il n'y a pas eu émission de bols fécaux. Il ne s'est pas produit de troubles locaux au niveau d'une injection sous-cutanée de sérum de cheval pratiquée à la fin de l'essai ci-dessus résumé. Il n'y a pas eu de cachexie tardive.

Il est donc possible d'engendrer un état d'anaphylaxie certain mais modéré par une seule injection sous-cutanée de 1 décigramme de sérum de cheval, chez le lapin.

Il sera établi ci-dessous que les substances anaphylactisantes sont les protéines du sérum. Or, ces substances ne représentent pas plus de 8 pour 100 du sérum, et à coup sûr moins de 10 p. 100. Par conséquent, il est possible d'engendrer l'anaphylaxie chez le lapin, en injectant sous la peau moins de 1 centigramme des substances protéiques anaphylactisantes, soit 1/2 centigramme par kilogramme, les lapins employés pesant environ 2 kilogrammes, ce qui représente 1 p. 200.000 (*Arch. internat de physiologie*, vol. 4, fasc. 7, p. 499, 1909).

— L'injection sous-cutanée de sérum de cheval confère-t-elle instantanément la modification anaphylactique à l'animal injecté? Ou bien y a-t-il une *période d'incubation*?

On reconnaît sans peine que l'injection de sérum de cheval pratiquée dans les veines de lapins qui ont reçu quelques jours auparavant (3, 4, 5 ou 6 jours auparavant) du sérum de cheval en injection sous-cutanée ne provoque aucun accident, même le plus minime.

La manifestation la plus précoce de séro-anaphylaxie que j'aie notée a eu lieu au bout de 7 jours.

Expérience 48.

Un lapin avait reçu sous la peau de la paroi abdominale le 17 février 40 centimètres cubes de sérum de cheval. Le 24 février, soit 7 jours plus tard, je pratique une injection intraveineuse de 4 centimètres cubes de sérum de cheval. Je note une très légère et très courte chute de pression : la pression était à 105 millimètres de mercure avant l'injection; elle commence à baisser 1 minute 1/2 après l'injection, pour tomber à 94 millimètres, 4 minutes après l'injection; elle remonte à partir de la minute 8 pour reprendre sa valeur primitive à la minute 11.

Il n'y a eu ni accélération respiratoire, ni expulsion de matières fécales.

Le début de l'anaphylaxie n'a donc pas été pour ce lapin postérieur à 7 jours.

Expériences 49 et 50.

Deux lapins ont reçu en injection sous-cutanée respectivement 20 centimètres cubes et 10 centimètres cubes de sérum de cheval. Je leur injecte dans les veines, 7 jours exactement après cette injection préparatoire, 4 centimètres cubes de sérum de cheval. Je ne note aucune réaction anaphylactique : en particulier, la pression n'a pas fléchi.

Le début de l'anaphylaxie est donc un peu plus tardif quand la quantité de sérum employée pour la préparation est moindre; un peu plus précoce, quand cette quantité est plus grande.

Expérience 51.

Un lapin a reçu sous la peau de la paroi abdominale le 10 février 20 centimètres cubes de sérum de cheval. Le 18 février, soit 8 jours plus tard, j'injecte dans la veine de l'oreille 4 centimètres cubes de sérum de cheval. La pression, avant l'injection, était égale à 106 millimètres de mercure. Elle s'y maintient 4 minutes 1/2, puis s'abaisse, et, en 3 minutes, tombe à 85 millimètres. Elle ne tarde pas d'ailleurs à remonter, et 20 minutes après l'injection, elle est égale à 101 millimètres. Il n'y a pas eu de modification respiratoire, pas d'expulsion de bords fécaux.

La période d'incubation paraît donc varier quelque peu avec la dose de sérum injectée au moment de la préparation de l'animal; on peut admettre que *l'état d'anaphylaxie est réa-*

lisé, très faiblement d'ailleurs, de 7 à 8 jours environ après l'injection préparatoire (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 7, fasc. 4, p. 501, 1909).

A partir de ce moment, l'état d'anaphylaxie se précise progressivement, c'est-à-dire que la réaction d'anaphylaxie, provoquée chez les animaux préparés quand on injecte du sérum de cheval dans leurs veines, augmente d'intensité et se complète par l'adjonction à la chute de pression de phénomènes complémentaires.

Expériences 52 à 56.

Des lapins ont reçu en injections sous-cutanées 20 centimètres cubes de sérum de cheval, et l'essai d'anaphylaxie a été fait à l'aide d'une injection intraveineuse de 4 centimètres cubes de sérum de cheval, pratiquée après 9, 12, 15, 19 et 23 jours.

Au bout de 9 jours, il se produit une chute de pression, sans modification respiratoire, sans expulsion de bols fécaux. La pression était de 100 millimètres de mercure; après 2 minutes, durant lesquelles elle conserve cette valeur, elle tombe progressivement pour se fixer à 70 millimètres, 8 minutes après l'injection. La réaction est déjà plus forte après 9 jours qu'après 8 jours de préparation (se reporter aux expériences ci-dessus — exp. 51 — où la pression n'avait commencé à fléchir qu'à la minute 3, ne s'était abaissée qu'à 85 millimètres, et avait repris sa valeur normale, ou à très peu près, à la minute 20).

Au bout de 12 jours, il se produit encore exclusivement une chute de pression; on ne note aucune accélération respiratoire, aucune expulsion de bols fécaux. La pression carotidienne était à 102 millimètres; après 1 minute 1/2, la pression commence à tomber, pour se fixer à 75 millimètres, 6 minutes après l'injection; elle a encore cette valeur à la minute 20. Donc la réaction ne diffère pas essentiellement de celle qu'on a notée après 9 jours, si ce n'est par la précocité un peu plus grande des accidents.

Au bout de 15 jours, la chute de pression est plus précoce et plus grande; une accélération respiratoire se manifeste, mais il n'y a pas expulsion de bols fécaux. La pression, avant l'injection, était de 140 millimètres; environ 40 secondes après l'injection, elle tombe brusquement, et, 4 minutes après l'injection, elle est à 60 millimètres, valeur à laquelle elle se fixe. Avant l'injection, la respiration était au rythme de 50 par minute; au moment où la pression tombe, soit un peu moins d'une minute après l'injection, le rythme est à 170 par minute; il est à 130 à 2 minutes; il est à 80 à 3 minutes; puis il revient à 50.

Au bout de 19 jours, la chute de pression a sensiblement les mêmes caractères que ceux que j'ai notés après 15 jours. Mais l'accélération respiratoire s'affirme plus durable: la respiration était au rythme de 80 par minute avant l'injection; elle prend un rythme d'au moins 100 à partir de la minute 4 et jusqu'à la minute 16, avec un maximum de 140 à la minute 6. Il y a eu expulsion d'assez nombreux bols fécaux.

Au bout de 23 jours, la pression, qui avait, avant l'injection, une valeur de 102 millimètres, tombe rapidement, 1 minute après l'injection, pour se fixer à 40 millimètres à partir de la minute 3. La respiration était au rythme de 60 par minute avant l'injection; déjà, 1 minute après

l'injection, elle est au rythme 80; elle a un rythme supérieur à 100 de la minute 2 à la minute 16, avec un maximum de 200 à la minute 6 et à la minute 10; elle ne reprend le rythme 60 que plus de 20 minutes après l'injection. Il y a eu expulsion de très nombreux bols fécaux

Chez ces 5 lapins, une injection de sérum, pratiquée sous la peau de la paroi abdominale à la dose de 5 centimètres cubes, le jour où fut effectué l'essai, n'a produit ni lésion, ni modification locale. Chez aucun de ces lapins, je n'ai noté de cachexie dans les semaines qui ont suivi l'essai.

De ces expériences, il résulte très nettement que *la réaction anaphylactique ne se produit pas d'emblée avec tous ses symptômes. C'est d'abord la chute de pression, qui représente le symptôme unique : chute de pression qui, d'abord faible et fugace, augmente ensuite d'importance et de durée.* (Il faudrait y joindre sans doute la diminution de la coagulabilité du sang; mais son étude n'a pas été faite avec le soin apporté à l'étude de la dépression).

Plus tard, l'accélération respiratoire et la polypnée s'ajoutent au symptôme primitif de la chute de pression; plus tard encore, l'expulsion de matières fécales s'ajoute aux deux premiers symptômes de la réaction d'anaphylaxie.

Ainsi constitué, *le tableau de la réaction anaphylactique n'est pas complet; aucun des animaux dont je viens de rapporter les essais n'a présenté de lésion locale; aucun n'a présenté de cachexie tardive.* Or, les lésions locales et la cachexie sont des symptômes d'anaphylaxie manifestée chez les lapins qui ont reçu des injections répétées de sérum de cheval sous la peau. Vraisemblablement, ces symptômes ne se présentent pas quand l'animal n'a reçu qu'une injection préparatoire de sérum; en tous cas, je ne les ai jamais constatés nettement.

On peut traduire ces remarques de la façon suivante : *la répétition des injections préparatoires renforce l'anaphylaxie; parmi les éléments symptomatiques de la réaction d'anaphylaxie, il en est qu'on observe déjà dans l'anaphylaxie simple (produite par une seule injection) : ce sont la chute de pression, l'accélération respiratoire, la diminution de la coagulabilité du sang, l'expulsion de bols fécaux; il en est d'autres qu'on n'observe que dans l'anaphylaxie renforcée : ce sont les lésions locales et la cachexie.*

— Dans toutes les expériences que j'ai analysées ci-dessus, j'ai injecté le sérum de cheval sous la peau pour engendrer l'état d'anaphylaxie. On peut l'introduire aussi dans la cavité péritonéale, dans l'épaisseur des muscles, dans les veines : quel que soit, parmi ces modes d'introduction du sérum, celui qu'on adopte, on réalise l'anaphylaxie.

Dans mes premières expériences de séro-anaphylaxie, j'avais souvent pratiqué, pour préparer les lapins, des injections intrapéritonéales de sérum de cheval. Après 4 ou 5 injections intrapéritonéales, j'avais pu provoquer les accidents cutanés par injection sous-cutanée de sérum, et les accidents généraux (y compris la mort rapide, ou, en cas de survie, la cachexie consécutive à l'injection) par injection intraveineuse. Je n'ai pas analysé les accidents à l'aide de la méthode graphique chez des animaux préparés par injections intrapéritonéales (l'instrumentation me manquait alors), mais les faits étaient si évidents qu'ils permettaient d'affirmer sans hésitation l'existence d'une anaphylaxie provoquée par injections intrapéritonéales de sérum.

J'ai étudié avec plus de précision l'anaphylaxie engendrée par injections intraveineuses de sérum de cheval.

Expériences 57 à 58.

Deux lapins reçoivent en injections intraveineuses 5 centimètres cubes de sérum de cheval les 22 et 30 décembre, 6 et 13 janvier.

Le 19 janvier, l'un des lapins reçoit en injection intraveineuse 5 centimètres cubes de sérum de cheval. La pression artérielle était de 104 millimètres de mercure ; elle commence à baisser 30 secondes après la fin de l'injection, tombant très brusquement à 60 millimètres, puis elle continue à baisser lentement, pour se fixer, 4 minutes après la fin de l'injection, à 44 millimètres. La respiration était au rythme de 45 avant l'injection ; elle passe au rythme de 170 au moment de la chute de pression, puis revient au rythme de 70 qu'elle conserve jusqu'à la fin de l'observation, soit 20 minutes après la fin de l'injection. Il y a eu émission de bols fécaux, mais en quantité modérée. Le lapin meurt quelques heures après l'injection.

Le 20 janvier, l'autre lapin reçoit en injection intraveineuse 5 centimètres cubes de sérum de cheval. La pression artérielle était à 116 millimètres de mercure ; elle se maintient élevée 3 minutes après la fin de l'injection, puis s'abaisse progressivement pour se fixer à 45 millimètres 5 minutes après l'injection. La respiration était au rythme de 80 par minute au moment de l'injection, elle s'accélère, passant au rythme de 160 au moment de la chute de pression, rythme qu'elle conserve pendant 2 minutes environ, puis reprend le rythme de 80. Il y a eu émission de matières fécales abondantes. Le lapin est mort le lendemain matin.

La mort relativement tardive que j'ai observée dans ces deux expériences ne se présente généralement pas : si le lapin anaphylactisé ne meurt pas dans les 5 premières minutes qui suivent l'injection intraveineuse de sérum de cheval, il survit. S'agit-il ici de faits spéciaux aux lapins préparés par injections intraveineuses de sérum, s'agit-il d'exceptions, je ne saurais le décider.

J'ai pratiqué à maintes reprises des *injections intramusculaires de sérum* pour anaphylactiser des lapins : les résultats ont été identiques à ceux obtenus en injectant le sérum sous la peau.

J'ai introduit d'autre part du sérum de cheval dans les voies digestives, dans l'estomac, dans l'intestin grêle, dans le gros intestin, sans parvenir à créer l'état d'anaphylaxie.

Expériences 59 à 64.

Le 22 janvier, deux lapins reçoivent en injection intrarectale, au moyen d'une sonde uréthrale humaine en gomme, poussée très loin 30 centimètres cubes de sérum de cheval. Ce même jour, deux autres lapins reçoivent dans l'estomac, au moyen d'une sonde introduite par la voie œsophagienne 30 centimètres cubes de sérum de cheval ; la même injection est renouvelée le 29 janvier. Le 29 janvier, deux lapins reçoivent dans la cavité de l'intestin grêle 20 centimètres cubes de sérum de cheval : à cet effet, j'ai pratiqué une petite ouverture de la paroi abdominale ; j'ai attiré au dehors une anse intestinale et, au moyen d'une fine aiguille de Pravaz, piquée obliquement dans la paroi intestinale, j'ai fait pénétrer le sérum ; la plaie abdominale a été ensuite obturée par quelques points de suture.

Le 16 et le 19 février, soit 26 et 29 jours après la préparation, les lapins qui avaient été soumis à l'injection intrarectale n'ont présenté aucune réaction à la suite de l'injection intraveineuse de 4 centimètres cubes de sérum de cheval.

Le 22 et le 24 février, soit 25 et 27 jours après la préparation, les lapins qui avaient reçu le sérum dans la cavité de l'intestin grêle n'ont pas réagi à l'injection intraveineuse de 4 centimètres cubes de sérum.

Le 3 et le 4 mars, soit 40 et 41 jours après le début de la préparation, les lapins qui avaient reçu le sérum dans l'estomac n'ont présenté aucune manifestation d'anaphylaxie à la suite de l'introduction de 4 centimètres cubes de sérum de cheval dans la veine auriculaire (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 7, fasc. 4, p. 503, 1909).

— J'ai provoqué l'anaphylaxie par injections préparatoires de sérum de cheval. Le sérum est un liquide complexe. *Quelle est parmi ses constituants, la substance anaphylactisante ?*

Je me suis borné à rechercher si la substance anaphylactisante est une substance protéique. A cet effet, j'ai débarrassé le sérum de ses protéines par le sulfate d'ammoniaque ajouté à saturation à froid, ou par le chlorure de sodium ajouté à satu-

ration à l'ébullition. Les liqueurs, séparées du précipité ou du coagulum par filtration sur papier, ne donnent pas les réactions colorés caractéristiques des substances protéiques. Injectées sous la peau du lapin, elles ne l'anaphylactisent pas vis-à-vis du sérum de cheval.

Expérience 65.

Un lapin a reçu en injection sous-cutanée, le 6 janvier, 40 centimètres cubes du filtrat de sérum précipité à froid par le sulfate d'ammoniaque dissous à saturation, débarrassé par dialyse du sulfate d'ammoniaque.

Le 4 février, soit 29 jours après l'injection préparatoire, le lapin reçoit en injection intraveineuse 4 centimètres cubes de sérum de cheval. Il ne manifeste aucune réaction d'anaphylaxie; les courbes de pression et de respiration ne sont pas modifiées, si peu que ce soit, par l'injection.

Expérience 66.

Un lapin a reçu le 6 janvier, sous la peau de l'abdomen, 20 centimètres cubes de la liqueur obtenue par la coagulation du sérum à l'ébullition en présence de chlorure de sodium dissous à saturation, liqueur ne donnant pas la réaction du biuret. L'injection intraveineuse de 4 centimètres cubes de sérum faite le 15 février, soit 40 jours après l'injection préparatoire, ne détermine aucun accident anaphylactique.

D'autre part, en dissolvant dans l'eau le précipité des protéines produit par saturation du sérum à l'aide de sulfate d'ammoniaque, on obtient une liqueur qui, injectée sous la peau de lapins, les anaphylactise pour le sérum de cheval, ce qui confirme la conclusion précédente, à savoir que les substances anaphylactisantes du sérum de cheval sont les protéines qu'il contient.

Expérience 67.

Un lapin a reçu le 6 janvier, en injection sous-cutanée 10 centimètres cubes d'une solution des protéines du sérum (100 centimètres cubes de sérum de cheval ont été précipités par saturation de sulfate d'ammoniaque; le précipité a été réuni sur un filtre, puis redissous dans 100 centimètres cubes d'eau salée à 1 p. 100). Le 9 février, soit 34 jours plus tard, j'injecte dans la veine de l'oreille de ce lapin 4 centimètres cubes de sérum de cheval. La pression artérielle était égale avant l'injection à 108 millimètres de mercure; 1 minute 1/2 après l'injection, elle s'abaisse rapidement, pour se fixer à 48 millimètres, 4 minutes après l'injection. La respiration était au rythme de 64 par minute; au moment de la chute de pression, elle présente le rythme 160, qu'elle conserve pendant 2 minutes environ, puis un rythme moins rapide, pour reprendre le rythme 64, environ 10 minutes après l'injection. Il y a eu expulsion de nombreux bols fécaux.

Le précipité des protéines du sérum contient des albumines et des globulines, qu'on peut aisément séparer, et redissoudre

dans l'eau salée, de façon à pouvoir injecter une solution d'albumine ne contenant pas de globuline et une solution de globuline ne contenant pas d'albumine. Les deux solutions ont anaphylactisé le lapin pour le sérum de cheval.

Expérience 68.

Le 6 janvier, j'ai injecté sous la peau de la paroi abdominale d'un lapin une solution des globulines du sérum de cheval. Le 1^{er} février, soit 25 jours plus tard, j'ai injecté dans les veines du lapin 4 centimètres cubes de sérum de cheval. La pression tombe de 105 à 39 millimètres de mercure; la respiration, qui était au rythme de 80 par minute, s'accélère, et arrive au rythme de 240 qu'elle présente 4 à 5 minutes après la fin de l'injection. Il y a eu expulsion de quelques bols fécaux.

Expérience 69.

Le 6 janvier, j'ai injecté sous la peau de la paroi abdominale d'un lapin une solution des albumines du sérum de cheval. Le 17 février, soit 42 jours plus tard, j'ai injecté dans les veines du lapin 4 centimètres cubes de sérum de cheval. La pression tombe, passant de 90 à 78 millimètres de mercure; la respiration, qui était au rythme de 80 avant l'injection, s'accélère au moment de la chute de pression, présente le rythme 200 à la minute 2, puis rapidement se ralentit, pour reprendre le rythme 80 environ 8 minutes après la fin de l'injection. Il n'y a pas eu expulsion de matières fécales.

La réaction anaphylactique n'est pas douteuse, mais elle est faible, notablement plus faible que celle qui a été observée chez le lapin préparé par les globulines du sérum.

Expérience 70.

Pour renforcer l'action anaphylactisante des albumines du sérum de cheval, j'ai multiplié des injections préparatoires.

Un lapin a reçu en injections sous-cutanées abdominales 5 centimètres cubes de sérum de cheval, saturé de sulfate de magnésie et débarrassé par filtration du précipité des globulines. Les injections préparatoires, toutes semblables, ont été faites les 3, 9, 16, 23 et 30 novembre. Le 11 décembre, j'injecte dans la veine auriculaire 4 centimètres cubes de sérum de cheval. La pression, avant l'injection, était de 112 millimètres de mercure; elle commence à baisser 1 minute après l'injection, et, en 1 minute, elle tombe à 40 millimètres. La respiration était au rythme de 60 par minute; au moment de la chute de pression, elle s'accélère, et, pendant 2 minutes, elle est au rythme de 140 par minute; puis elle revient progressivement au rythme de 60, qu'elle présente 3 minutes après la fin de l'injection. Il y a eu émission de très nombreux bols fécaux (*Arch. internat. de physiologie*, vol 7, fasc. 4, p. 505, 1919).

On peut ainsi conclure que la ou les substances anaphylactisantes du sérum de cheval suivent le sort des substances protéiques dans les opérations chimiques ayant pour objet de précipiter celles-ci, ou de les coaguler. Sans doute, cela ne prouve pas que nécessairement la substance anaphylactisante soit une protéine, car elle pourrait tout simplement être entraînée,

fixée par les protéines, sans être identique aux protéines. Mais on peut dire, tout au moins provisoirement, que les choses se passent comme si la ou les substances anaphylactisantes étaient les protéines mêmes du sérum, et tout aussi bien les albumines que les globulines. Nous verrons ci-dessous comment on peut préciser cette notion fondamentale.

— En général, les injections destinées à manifester l'état d'anaphylaxie étaient pratiquées dans les veines, afin de pouvoir obtenir des résultats plus comparables que ceux qu'on eut pu obtenir par toute autre injection, puisque, dans le cas des injections sous-cutanées, intrapéritonéales, etc., il eut été nécessaire de tenir compte des différences de vitesse d'absorption du sérum injecté. Mais on peut démontrer que *la voie intraveineuse n'est pas la voie nécessaire d'introduction pour obtenir une réaction d'anaphylaxie.*

Voici des expériences.

Expériences 71 à 74.

Quatre lapins, A, B, C, D ont reçu 7 injections sous-cutanées de sérum de cheval les 20 et 27 mars, 3, 10, 17, 24 avril et 1^{er} mai. Ils présentent à cette dernière date des accidents cutanés très graves, gangrène et dégénérescence caséuse.

Le 7 mai, je pratique sur le lapin A une injection intraveineuse de sérum de cheval; mais, afin de pouvoir comparer autant que possible les effets de cette injection avec les effets d'injections pratiquées en des régions où l'absorption demande un certain temps, je n'injecte qu'une petite quantité de sérum, et je l'injecte très lentement, à savoir 1/3 de centimètre cube en 4 minutes. Déjà, 2 minutes après le début de l'injection, la pression fléchit très légèrement; la baisse s'accroît à partir de la fin de la 3^e minute après le début de l'injection, et continue à se produire encore 1 minute après la fin de l'injection. De 100 millimètres, la pression artérielle est ainsi tombée à 58 millimètres. La respiration qui était au rythme de 55 par minute avant l'injection, s'accroît 1 minute après la fin de l'injection, passe par un maximum de 140, environ 3 minutes après la fin de l'injection, et revient au rythme primitif 10 minutes après la fin de l'injection. Il y a eu émission de très nombreux bols fécaux.

Le 30 mai, le lapin B reçoit en injection intrapéritonéale 20 centimètres cubes de sérum de cheval. La pression était de 98 millimètres de mercure; elle se maintient très sensiblement à cette valeur pendant les 3 minutes qui suivent l'injection, puis s'abaisse à 42 millimètres. La respiration était, avant l'injection, au rythme rapide de 90 par minute; elle s'accroît déjà 2 minutes après l'injection, passe par un maximum de 300 environ à la minute 3, puis décroît progressivement pour revenir au rythme 100, environ 15 minutes après l'injection. Je n'ai pas remarqué que des bols fécaux aient été expulsés en quantité exagérée.

Le 4 juin, le lapin C reçoit sous la peau du flanc 20 centimètres cubes de sérum de cheval. La pression était de 102 millimètres avant l'injection; elle semble commencer à baisser 1 minute 1/2 après l'injection, mais si peu qu'on a peine à distinguer un fléchissement de la courbe; la pression est à 97 millimètres à la minute 5; elle est à 93 millimètres à la minute 10 et à 77 millimètres à la minute 15. La respiration était au rythme de 90 par minute avant l'injection; elle était au même rythme à la minute 5; à la minute 10, elle était à 80 par minute; à 12 minutes, elle devient brusquement polypnéique au rythme de 200; à 14 minutes, elle est au rythme de 240. Je n'ai pas noté d'exagération de l'expulsion des bols fécaux. Il y a donc ici une réaction anaphylactique indiscutable, mais tardive.

Par contre, le lapin D, auquel j'injecte dans l'intestin du sérum de cheval le 14 mai, ne présente aucun phénomène anormal. Il avait été fixé sur l'appareil contentif; la paroi abdominale avait été incisée sur 2 à 3 centimètres de longueur, et 20 centimètres cubes de sérum de cheval avaient été introduits dans une anse d'intestin grêle, au moyen d'une très fine aiguille de seringue de Pravaz, piquée obliquement dans la paroi intestinale. Durant les 30 minutes d'observation, il n'y eut aucune modification de la pression artérielle et de la respiration.

On peut donc engendrer la crise d'anaphylaxie soit par injection intraveineuse, soit par injection intrapéritonéale, soit par injection sous-cutanée de sérum de cheval, mais non pas par introduction du sérum dans l'intestin grêle.

Toutefois la réaction est beaucoup moins intense et beaucoup moins brusque, dans les cas où l'injection est faite dans le péritoine ou sous la peau, que dans les cas où elle est faite dans les veines. L'injection intraveineuse est donc l'injection de choix dans l'étude de séro-anaphylaxie du lapin (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 7, fasc. 4, p. 509, 1909).

— J'ai cherché à déterminer ci-dessus les substances anaphylactisantes du sérum de cheval, et j'ai conclu de l'étude dont j'ai présenté le résumé, que les choses se passent comme si ces substances anaphylactisantes étaient les protéines du sérum. On peut également rechercher quelles sont les substances toxiques du sérum injecté aux lapins anaphylactisés.

Tout d'abord on constate que la toxicité du sérum de cheval pour les lapins anaphylactisés est détruite à la température de 85°, alors même que des dispositions ont été prises pour empêcher la coagulation du sérum (on sait que le sérum sanguin, additionné de 3 volumes d'eau distillée, peut être chauffé même à 100° sans coaguler.)

Expérience 75.

Un lapin a été anaphylactisé par 4 injections sous-cutanées de sérum de cheval à la dose de 5 centimètres cubes par injection, pratiquées les 22 et 30 décembre, 6 et 13 janvier. Le 20 janvier, il reçoit dans la veine de l'oreille 10 centimètres cubes d'un mélange formé de 1 partie de sérum et de 3 parties d'eau distillée, mélange chauffé 20 minutes à 80° au bain-marie. Environ 40 secondes après la fin de l'injection, la pression tombe de 112 à 36 millimètres de mercure. La respiration présente, à peu près en même temps, le rythme polypnéique : elle passe de 70 à 220 par minute et conserve ce rythme sans diminution importante pendant les 20 minutes d'observation.

Expériences 76 à 79.

Quatre lapins, préparés comme le précédent et aux mêmes dates, reçoivent dans les veines, entre le 21 et le 28 janvier, 10 centimètres cubes de sérum dilué au quart par addition de 3 volumes d'eau distillée, le mélange étant chauffé à 85°, ou à 90°, ou à 95°, ou à 100°.

Dans aucun cas il ne s'est produit aucune modification circulatoire ou respiratoire.

Les substances toxiques du sérum sont donc détruites entre 80° et 85°. Cela ne démontre pas assurément que ces substances toxiques sont les protéines du sérum, mais cela rend au moins possible que les substances toxiques soient précisément ces protéines, car on sait que la chaleur modifie profondément les protéines du sérum, et c'est vers cette température de 85° qu'est achevée ordinairement leur coagulation dans le sérum non dilué.

D'autre part, en isolant du sérum sanguin par les procédés classiques soit les *albumines*, soit les *globulines*, qu'il contient, en dissolvant ces protéines dans l'eau salée à 1 p. 100 et en les injectant dans les veines de lapins séro-anaphylactisés, on engendre des accidents.

Expérience 80.

Un lapin anaphylactisé par 6 injections de 5 centimètres cubes de sérum de cheval, faites sous la peau de la paroi abdominale les 23 et 30 décembre, 6, 13, 20 et 27 janvier, reçoit en injection intraveineuse le 4 février 10 centimètres cubes d'une solution de globulines de sérum.

La pression était égale à 104 millimètres de mercure avant l'injection; elle se maintient à ce niveau 3 minutes, puis s'abaisse régulièrement, pour se fixer, après 1 minute 1/2 de chute, à 44 millimètres. La respiration a passé du rythme de 50 qu'elle avait avant l'injection au rythme 160, qu'elle conserve à peu près pendant les 20 minutes d'observation. De nombreux bols fécaux sont expulsés.

Expérience 81.

Un lapin a été anaphylactisé par 6 injections de 5 centimètres cubes de sérum de cheval, pratiquées sous la peau les 6, 13, 20, 27 janvier, 3 et

10 février. Je lui injecte dans la veine de l'oreille 10 centimètres cubes d'une solution d'albumines du sérum.

Il se produit une chute de pression (de 102 millimètre, elle tombe à 68 millimètres) et de la polypnée (rythme 180 par minute); des bols fécaux sont expulsés en surabondance. »

Les choses se passent donc comme si les substances toxiques du sérum étaient ses protéines, les albumines comme les globulines.

Les résultats ci-dessus notés ne permettent d'ailleurs pas d'affirmer que les protéines du sérum sont réellement les substances toxiques, car celles-ci pourraient simplement avoir été fixées et entraînées par les substances protéiques précipitées, et détruites, en même temps que ces substances protéiques sont coagulées (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 7, fasc. 4, p. 511, 1909). Nous verrons ultérieurement comment on peut préciser la solution du problème.

— En passant en revue (p. 14) les faits essentiels de l'anaphylaxie du chien pour les congestines, j'ai noté l'existence d'une anaphylaxie passive, engendrée par injection dans l'organisme d'un animal neuf de sérum d'un animal anaphylactisé. *Y a-t-il une anaphylaxie passive du lapin pour le sérum de cheval?*

J'examinerai ci-dessous cette question de l'anaphylaxie passive du lapin (chapitre 12). Je me bornerai à dire pour le moment, sans le démontrer présentement, qu'il est possible de provoquer, dans des circonstances déterminées, une très légère séro-anaphylaxie passive du lapin.

La séro-anaphylaxie du lapin est un état stable. Cette proposition doit être nettement établie, car, d'après les recherches des auteurs qui ont expérimenté sur le cobaye, la séro-anaphylaxie de cet animal est, au contraire, un état instable, au moins en apparence et qu'on peut supprimer, ou plus exactement masquer par plusieurs procédés.

Exposons d'abord, le plus brièvement possible les faits essentiels relatifs à la séro-anaphylaxie du cobaye.

Lorsqu'on injecte du sérum de cheval sous la peau, dans le péritoine ou sous la dure-mère crânienne, chez le cobaye, on ne produit pas d'ac-

accidents (5 centimètres cubes de sérum de cheval sous la peau ou dans le péritoine; 1/4 de centimètre cube sous la dure-mère cranienne). Si, au contraire, l'injection du sérum de cheval est faite, à la même dose de 5 centimètres cubes, sous la peau, ou dans le péritoine de cobayes qui ont reçu une injection préalable (au moins 10 à 12 jours auparavant) de 5 centimètres cubes de sérum de cheval sous la peau ou dans le péritoine, la seconde injection produit des accidents : presque aussitôt après l'injection, l'animal présente des signes d'inquiétude et de souffrance; la respiration est accélérée tout d'abord, puis dyspnéique: le cœur faiblit, etc., et 1/2 heure à 1 heure après l'injection, 25 p. 100 des animaux sont morts; les autres se rétablissent peu à peu. Si l'injection seconde est pratiquée sous la dure-mère, à la dose de 1/4 centimètre cube ou même à une dose moindre, on voit, après 1 à 2 minutes, l'animal présenter les mêmes accidents qu'il eut présentés si on avait injecté 5 centimètres cubes de sérum de cheval dans le péritoine : la mort est ici la règle, et très rares sont les cobayes qui survivent (nous venons de noter qu'à la suite des injections secondes pratiquées sous la peau ou dans le péritoine, la mort ne se produit, aux doses indiquées, que dans 25 p. 100 des cas).

Quand j'aurai ajouté que l'état de séro-anaphylaxie du cobaye peut être engendré par des doses extrêmement petites de sérum de cheval (et jusqu'à 0,000001 de centimètre cube), que la voie d'injection préparatoire (sous-cutanée, intraveineuse, intrapéritonéale, intramusculaire ou sous-dure-mérienne) est indifférente; que la période d'incubation est d'au moins 10 jours; que pour provoquer la crise d'anaphylaxie, il est avantageux d'injecter 5 centimètres cubes de sérum de cheval dans le péritoine ou sous la peau, ou 1/4 de centimètre cube sous la dure-mère; et que l'état d'anaphylaxie peut persister au moins pendant 2 ans chez les cobayes préparés, j'aurai noté tous les faits utiles à connaître pour l'étude que je poursuis.

Mais l'état d'anaphylaxie du cobaye n'est pas immuable.

Otto (Münchn. med. Woch. 54 p. 1665, 1907) constate que les cobayes qui ont survécu à la seconde injection présentent un état d'insensibilité à l'action du sérum de cheval durant plus ou moins longtemps, selon la dose de sérum injecté.

Gay et Southardt (J. of med. Res. 18, p. 407, 1908) vérifient cette observation; ils reconnaissent du reste que cet état d'insensibilité n'est pas permanent et que les animaux insensibilisés recouvrent peu à peu leur sensibilité spéciale pour la perdre dans les mêmes conditions que la première fois.

Lewis (J. of exp. Med. 10, p. 1 et 608, 1908) obtient l'état d'insensibilité sans avoir provoqué de crise d'anaphylaxie; à cet effet, il injecte très lentement (24 heures, par exemple) quelques centimètres cubes de sérum de cheval sous la peau de cobayes préparés.

Besredka (Bull. de l'Inst. Pasteur 6 n° 19, 20 et 21, 1908) a fait une étude fort minutieuse de cette insensibilité du cobaye, de cette *anti-anaphylaxie*, comme il a coutume de l'appeler. Il vérifie les faits déjà connus, et en fait connaître de nouveaux; en particulier, il montre que l'injection de sérum de cheval, pratiquée dans le péritoine ou sous la peau de cobayes, qui ont reçu l'injection de sérum de cheval préparante, moins de 10 jours auparavant (la seconde injection étant ainsi pratiquée pendant la période d'incubation) immunise ces cobayes contre une injection de sérum de cheval, faite après le 10^e jour, sans qu'aucune crise d'anaphylaxie ait jamais éclaté.

Besredka s'est surtout efforcé de supprimer l'action toxique du sérum de cheval pour les animaux préparés, et il a eu recours à deux méthodes principales : tantôt il agit sur le sérum, tantôt il agit sur l'animal. Il a reconnu, d'une part, que le sérum de cheval dilué par l'addition de 3 volumes d'eau distillée et chauffé à une température comprise entre 76° et 100° devient de moins en moins toxique en injection intrapéritonéale ou sous-dure-mérienne pour le cobaye anaphylactisé, que la température à laquelle il a été chauffé était plus élevée, et fait apparaître chez lui, après 4 à 6 jours, une insensibilité au moins partielle, d'autant plus nette qu'il a été moins fortement chauffé. Il a reconnu, d'autre part, que le cobaye anaphylactisé par le sérum de cheval étant anesthésié par l'éther, ne réagit pas à l'injection sous-dure-mérienne de sérum de cheval, pratiquée à une date et dans des conditions où elle déterminerait sûrement la mort de cobayes anaphylactisés non anesthésiés; et que, après son réveil, le cobaye ainsi traité est en état d'anti-anaphylaxie, c'est-à-dire subit, sans présenter d'accidents, une injection sous-dure-mérienne de sérum de cheval.

J'ajouterai que *cette anti-anaphylaxie du cobaye ne saurait être considérée comme équivalente à l'état normal*. En effet, l'anti-anaphylaxie disparaît après un certain temps, laissant réapparaître l'anaphylaxie. En effet encore, le sang défibriné ou le sérum sanguin des cobayes en état d'anti-anaphylaxie injecté à des cobayes neufs, les rend, après 24 heures, sensibles à l'action toxique du sérum de cheval, c'est-à-dire les anaphylactise, ce que ne fait pas le sang défibriné ou le sérum sanguin de cobayes neufs. *Il s'agit donc, dans l'anti-anaphylaxie, d'une anaphylaxie masquée, mais non d'une anaphylaxie supprimée* : en réalité, on peut parler d'une *instabilité apparente de l'anaphylaxie*, beaucoup plus que d'une *instabilité réelle* de l'anaphylaxie du cobaye.

En est-il de même chez le lapin? L'anaphylaxie sérique du lapin est-elle un état instable (en apparence tout au moins)?

— A. La plupart de mes expériences de séro-anaphylaxie ont été faites sur des lapins préparés par plusieurs injections (en général de 5 à 8) de sérum de cheval, faites à 5, 6 ou 7 jours d'intervalle, et à la dose de 5 centimètres cubes par injection; le plus souvent, ces injections préparatoires ont été faites sous la peau, mais parfois aussi dans les muscles, dans le péritoine ou dans les veines.

Si les choses s'étaient passées chez le lapin, comme chez le cobaye, la seconde injection eut dû créer l'anti-anaphylaxie et masquer la réaction anaphylactique que l'on aurait cherché à obtenir en injectant du sérum de cheval dans les veines. Or, je n'ai jamais constaté dans les très nombreuses expériences, (plusieurs centaines) que j'ai faites, aucune suppression ou atténuation de l'anaphylaxie, au moins dans les conditions où j'ai opéré, c'est-à-dire chez des animaux ayant reçu jusqu'à 8 et

exceptionnellement 10 injections préparatoires, faites à 7 jours d'intervalle.

« Une seule injection sous-cutanée de sérum de cheval, écrivais-je (*Arch. Internat. de Physiologie*, vol. 7, fasc. 4, p. 499, 1909) suffit à engendrer l'anaphylaxie. Toutefois, il faut remarquer que cette anaphylaxie n'est jamais aussi intense que celle qu'on obtient pendant le même temps en fractionnant les doses de sérum et en répétant les injections. Si'on injecte une seule fois 40 centimètres cubes de sérum sous la peau, on obtient les effets généraux anaphylactiques, baisse de pression, accélération respiratoire, expulsion de matières fécales, mais on n'obtient rien autre, même après 36 jours, même après 48 jours. Si on injecte tous les 6 jours 5 centimètres cubes de sérum de cheval, on note, après 8 injections (40 centimètres cubes de sérum au total), ou même après 6 injections (30 centimètres cubes de sérum au total), soit après 48 jours, soit après 36 jours, tous les accidents anaphylactiques, y compris les accidents locaux graves, l'anémie et la cachexie. »

Et c'est tout différent de l'anti-anaphylaxie.

— B. En second lieu, j'ai constaté qu'on ne produit pas l'anti-anaphylaxie chez les lapins anaphylactisés par une ou par plusieurs injections préparatoires de sérum de cheval, quand on injecte dans leurs veines, 1 ou 2 semaines avant l'essai, du sérum de cheval dilué au quart et chauffé à une température élevée : l'état anaphylactique est conservé avec sa gravité normale. (Exp. 82 à 86.)

— C. En troisième lieu, j'ai constaté, chez les lapins séro-anaphylactisés par une ou par plusieurs injections de sérum de cheval, la conservation de l'état d'anaphylaxie, manifestable par les modifications de pression artérielle et de rythme respiratoire, pendant l'anesthésie et après l'anesthésie, que celle-ci soit réalisée par l'éther ou par tout autre agent (chloroforme, chloral par exemple). (Exp. 87 à 91).

Le lapin se comporte donc tout autrement que le cobaye.

Donc, au point de vue de l'anti-anaphylaxie, le lapin diffère profondément du cobaye : chez ce dernier, on réalise l'anti-anaphylaxie par divers moyens simples et avec la plus grande

facilité; chez le lapin, on ne la réalise pas, au moins dans les mêmes conditions; et je fais cette remarque parce que j'exposerai ci-dessous des faits dans lesquels la réaction anaphylactique du lapin est atténuée, sinon supprimée, par l'installation d'un état d'immunité.

Expériences 82 à 86. (Voir § B, p. 52.)

Le tableau suivant contient les résultats expérimentaux essentiels :

LAPINS	A		B		C		D		E	
NOMBRE D'INJECTIONS PRÉPARATOIRES	5		6		6		6		6	
DURÉE DE LA PRÉPARATION (EN JOURS)	38		45		53		38		44	
TEMPÉRATURE DE CHAUFFAGE DU SÉRUM	100°		90°		90°		90°		85°	
QUANTITÉ DE SÉRUM CHAUFFÉ INJECTÉE (EN CENTIMÈTRES CUBES)	10		10		10		10		10	
DATE DE L'INJECTION D'ESSAI APRÈS L'INJECTION DU SÉRUM CHAUFFÉ (EN JOURS)	13		8		12		13		8	
QUANTITÉ DE SÉRUM INJECTÉE POUR L'ESSAI (EN CENTIMÈTRES CUBES)	4		4		4		4		4	
	Pr.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	R.
Au début	105	106	50	102	60	100	55	94	60	60
1 minute	75	84	90	95	80	96	60	94	60	60
2 —	25	86	240	78	100	90	160	86	140	—
3 —	24	84	240	—	—	84	240	—	—	—
4 —	25	79	180	68	140	—	—	78	160	—
6 —	5	60	—	—	—	—	—	—	—	—
8 —	0	36	—	57	170	—	—	64	80	—
12 —	—	36	—	58	80	—	—	62	85	—
16 —	—	34	—	57	60	—	—	62	80	—
20 —	—	40	—	—	—	—	—	62	70	—
						accident d'expérience.				
CACHEXIE	—	oui		oui		—		oui		

Expériences 87 à 91. (Voir § C, p. 52.)

Le tableau suivant contient des résultats expérimentaux parfaitement nets; ils ont été obtenus dans des essais faits durant l'anesthésie complète (suppression du réflexe oculo-palpébral).

LAPIN	M		N		P		Q		R	
NOMBRE DES INJECTIONS PRÉPARATOIRES	5		5		5		5		5	
DURÉE DE LA PRÉPARATION (EN JOURS)	34		44		47		41		36	
ANESTHÉSIQUE EMPLOYÉ	Éther		Éther		Éther		Chloroforme		Chloral	
QUANTITÉ DE SÉRUM INJECTÉE POUR L'ESSAI (EN CENTIMÈTRES CUBES)	4		5		5		3		5	
	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.
Au début	120	55	95	70	102	60	104	50	80	35
1 minute	110	55	75	70	83	80	104	45	80	40
2 —	108	140	62	110	68	100	104	45	56	60
3 —	80	120	58	110	66	110	106	55	54	65
4 —	52	15	57	130	65	96	96	50	52	65
6 —	0	0	58	160	65	90	84	55	50	50
8 —	—	—	58	80	65	90	42	80	50	40
12 —	—	—	58	60	65	80	38	80	50	35
16 —	—	—	mort dans la nuit.		64	80	54	60	50	35
20 —	—	—	la nuit.		64	60	52	50	50	35

Des résultats tout semblables ont été obtenus quand l'injection d'essai a été faite, non plus durant l'anesthésie, comme ci-dessus, mais après le retour de l'animal à l'état normal, soit 1 heure, soit 24 heures, soit 2 ou 4 jours après l'anesthésie : la réaction s'est produite comme chez le lapin normal, à tous les points de vue. Il n'est vraiment pas nécessaire d'aligner ici de nouveaux chiffres.

— Et maintenant, une *remarque*.

Un nombre considérable de travaux sur la séro-anaphylaxie ont été faits sur le cobaye, un petit nombre sur le lapin. Je me demande si, pour étudier un état organique remarquable, il est avantageux de s'adresser à un animal, chez lequel cet état est éminemment instable. N'est-il pas préférable de choisir, comme sujet d'expérience, un animal qui possède l'état anaphylactique permanent et résistant aux influences di verses qui peuvent se produire en cours d'expérimentation? J'estime que les expérimentateurs ont eu tort de se servir du cobaye, en raison de cette facilité extrême, avec laquelle, chez lui, se développe l'état d'anti-anaphylaxie.

Et puisque j'ai soulevé la question du *choix de l'animal d'expérience*, j'ajouterai que le lapin doit être préféré au cobaye pour maintes autres raisons. Et d'abord parce que la symptomatologie de la réaction d'anaphylaxie est plus complexe, plus nuancée, se prêtant mieux à une analyse minutieuse, à une mensuration, à une inscription, chez le lapin que chez le cobaye. Et ensuite parce que les conditions de l'établissement, du renforcement, et de la conservation de l'état d'anaphylaxie ne

diffèrent pas notablement chez le lapin, chez le chien, chez la poule, tandis que le cobaye se présente, à ces divers points de vue, comme une exception.

Le lapin toutefois ne serait plus l'animal de choix s'il s'agissait d'étudier l'anaphylaxie passive, car la substance anaphylactisante ne passe que très difficilement, très tardivement et en très minime quantité dans son sang : il faudrait, pour étudier convenablement cette anaphylaxie passive, recourir à quelques autres animaux, au chien, par exemple.

Le lapin présente d'ailleurs une particularité, qui en fait une exception parmi les animaux de laboratoire, et c'est que, chez lui, l'anaphylaxie n'est pas spécifique. Cette particularité, du reste, constitue un immense avantage pour la solution de questions importantes : nous en trouverons un exemple ci-dessous. Elle rend le lapin plus précieux encore pour l'étude de l'anaphylaxie.

Et j'arrêterai là cette digression.

Les expérimentateurs qui se sont appliqués à faire progresser nos connaissances sur l'anaphylaxie n'ont qu'exceptionnellement utilisé le lapin comme animal d'expérience. Ceux qui se sont servis de cet animal ont vérifié quelques-uns des faits ci-dessus exposés, et parfois les ont complétés ou précisés. Il suffira, étant donné le caractère de cet ouvrage, de noter ce qui suit :

Wolff-Eisner (Ctrbl. f. Bakt. Orig., 1904, p. 576), que je cite d'après *Auer*, a brièvement décrit la mort des lapins ayant reçu de 2 à 4 injections intraveineuses de sérum de cheval, à la suite d'une ultime injection du même sérum. Après une courte période d'incubation, les animaux présentent une dyspnée grave, des convulsions toniques et cloniques, puis la mort se produit en quelques minutes, ou après quelques heures. Dans une note de 1904, j'avais déjà publié des observations de mort foudroyante, provoquée par l'injection intraveineuse de sérum de cheval chez les lapins préparés par plusieurs injections préalables de ce même sérum.

Nicolle (Contribution à l'étude du phénomène d'Arthus (*Ann. Inst. Past.*, T. XXI, 1907) a particulièrement étudié l'influence des injections préparatoires de sérum de cheval sur la sensibilité cutanée du lapin à l'injection tardive de ce même sérum. Il distingue le cas des injections préparatoires espacées (comme je les pratiquais moi-même) et le cas des injections préparatoires quotidiennes. Il considère les cas d'injections préparatoires sous-cutanées (peau de l'abdomen), intrapéritonéales et intraveineuses. Les résultats sont moins nets et moins constants que ceux que j'avais publiés : « les résultats obtenus, écrit-il, n'affectent point la régularité que semblait impliquer la description d'Arthus. On ne saurait s'en étonner, car tout auteur ayant découvert un fait nouveau et important, se trouve amené malgré lui à le présenter d'une façon quelque peu schématique. » Je ne saurais accepter ce jugement de Nicolle : dans les quelques centaines d'expériences que j'ai faites sur le lapin, conduisant à la production d'altérations ou de lésions cutanées, les choses se sont présentées toujours avec la régularité presque mathématique que j'avais signalée déjà dans ma première note. J'ignore la raison des irrégularités constatées par Nicolle, mais un fait ne peut pas ne pas frapper le lecteur, c'est que ses expériences ont été faites dans des conditions défavorables, puisque les lapins dont il se servait, — et il insiste sur ce fait dans son mémoire — subissaient une épidémie générale de

pasteurellose, et que la *Pasteurella* pouvait toujours être reconnue dans les tissus des lésions locales produites par injections sous-cutanées chez les lapins préparés. La notion la plus importante contenue dans le mémoire de Nicolle est celle de l'anaphylaxie passive du lapin, produite par injection de sérum de lapin séro-anaphylactisé chez le lapin neuf. J'y reviendrai au chapitre 12.

A ces recherches expérimentales, Nicolle a ajouté des conceptions théoriques, qu'il a exposées dans trois mémoires publiés sous le titre commun : « Une conception générale des anticorps et de leurs effets », en collaboration partielle avec Pozerski et avec Abt, dans les *Annales de l'Institut Pasteur* (juillet-septembre 1907). Il suffira de l'indiquer, sans s'y attarder, puisqu'il est entendu que je laisse systématiquement de côté les conceptions théoriques pour ne m'occuper que des questions de faits.

Scott (*Journ. Path. and Bactériol.*, vol. 15, p. 33, 1910) ne signale guère que des faits exposés déjà dans mon mémoire de 1909. Il reconnaît que l'injection intraveineuse de sérum faite chez les lapins préparés provoque parfois la mort en 5 à 10 minutes. Il signale une hyperémie auriculaire précoce, rapidement suivie d'une anémie considérable; en même temps se produit une respiration haletante; les pulsations cardiaques sont rapides, mais faibles. Au bout de 2 à 3 minutes, l'animal est couché à terre, les membres étendus, la tête sur le sol; la respiration est pénible, des bols fécaux sont expulsés. Au bout de 5 à 10 minutes, apparaissent les convulsions, et la mort peut se produire. La respiration cesse d'abord; le cœur continue à battre quelques minutes, puis se ralentit et s'arrête. Scott enregistre une chute de la pression, qui tombe à 30 millimètres de mercure en 3 ou 4 minutes. J'ai rapporté ci-dessus (p. 34) une expérience de mort foudroyante par injection intravasculaire de sérum de cheval chez un lapin séro-anaphylactisé; on en trouverait deux autres dans mon mémoire (*Archiv. Internat. de physiologie* vol. 7, fasc. 4, p. 487, 1909). Scott n'apporte aucun fait important que je n'aie antérieurement signalé.

Cesaris-Demel en 1910 et *Auer* en 1910 et 1911 ont rapporté des faits intéressants, relatifs aux accidents cardiaques de la crise foudroyante d'anaphylaxie. J'y reviendrai ci-dessous, en étudiant les mécanismes physiologiques de la crise d'anaphylaxie.

Friedberger et ses collaborateurs, *Hartock* et *Grober* (*Z. f. Immf.*, vol. 3, p. 581 et 592, 1909 et vol. 9, p. 216, 1911) relatent quelques expériences sur la séro-anaphylaxie du lapin, sans nous faire connaître aucun fait intéressant nouveau. C'est là l'opinion de *Auer*, qui écrit à peu près ceci : en fait, ce mémoire peut être considéré comme une amplification du travail publié par *Arthus* plusieurs années auparavant. Il faut ajouter, continue *Auer*, que ce travail d'*Arthus* n'est pas mentionné par *Friedberger* et *Grober*.

Auer reconnaît d'autre part très loyalement que lorsque lui-même publia sa première note en 1910, il ne connaissait que très imparfaitement mes travaux antérieurs. « Il n'est pas déplacé, écrit-il, d'appeler l'attention sur le fait que le travail d'*Arthus* sur l'anaphylaxie du lapin et du chien n'a pas été remarqué comme il le mérite. Je regrette d'avoir à déclarer que je ne connaissais pas parfaitement bien son travail sur l'anaphylaxie du lapin quand j'ai publié ma note préliminaire sur la mort dans l'anaphylaxie aiguë du lapin, et c'est ainsi que j'ai négligé de mentionner le premier travail exact sur ce sujet ».

CHAPITRE IV

LES PROTÉO-ANAPHYLAXIES DU LAPIN

SOMMAIRE. — Anaphylaxie par et pour le lait dégraissé. De l'ovo-anaphylaxie : premières indications; étude méthodique. De la gélatino-anaphylaxie et de la pepto-anaphylaxie. Anaphylaxie par et pour la salive humaine. Des conclusions à tirer de ces faits de protéo-anaphylaxie, relativement à la nature des substances anaphylactisantes. De la non-spécificité des réactions d'anaphylaxie du lapin : crise d'anaphylaxie, réactions locales. Encore quelques mots sur l'indépendance des faits de séro-précipitation et des faits de séro-anaphylaxie. Substances anaphylactisantes et substances toxiques : anaphylaxie par le sérum chauffé à 100 degrés et par le glycocolle. Court résumé de quelques travaux publiés sur le même sujet.

Après avoir étudié les faits essentiels de la séro-anaphylaxie du lapin, on se pose nécessairement cette question : la propriété anaphylactisante du sérum de cheval et son action toxique sur les lapins anaphylactisés lui sont-elles propres? Ou bien d'autres liqueurs, également inoffensives pour le lapin neuf, deviennent-elles toxiques pour le lapin auquel elles auront été préalablement injectées?

Dans ma première note (*C. R. Soc. biologie*, 1903, p. 817), après avoir décrit les accidents locaux, généraux et tardifs de la séro-anaphylaxie du lapin, j'écrivais ce qui suit :

« J'ai observé des faits semblables en injectant à des lapins du lait complètement dégraissé et stérilisé à 110°; le lapin est anaphylactisé par et pour le lait, comme il l'est par et pour le sérum; les accidents présentés par le lapin anaphylactisé par

le lait, à la suite d'injections de lait sont analogues à ceux ci-devant signalés. Des expériences en préparation apprendront jusqu'à quel point il convient de généraliser ces résultats, et si tous les liquides albumineux engendrent une anaphylaxie »

Un peu plus tard, j'ai fait faire à mon assistant P. Brun quelques recherches sur l'Ovo-anaphylaxie : il en a consigné en 1905 les résultats dans sa thèse (*Contribution à l'étude de l'anaphylaxie*. Thèse de la Fac. de Méd. de Montpellier, 1905). Voici quelques-unes de ses conclusions :

« Les injections de blanc d'œuf aseptique, sous-cutanées, intrapéritonéales, intramusculaires et intraveineuses, pratiquées chez le lapin, à raison de 1 cmc. 5 par kilogramme d'animal ne produisent aucun accident immédiat ou tardif, local ou général.

« Si ces injections sont répétées un certain nombre de fois chez le même animal, à la même dose que ci-dessus, ou même à une dose inférieure, il se produit, au bout d'un certain temps, une modification de l'organisme du lapin (anaphylaxie) entraînant la production d'accidents locaux et généraux.

« a. Les accidents locaux se produisent à la suite d'une injection sous-cutanée d'albumine d'œuf; ils sont essentiellement caractérisés au début, par la formation d'une rougeur et d'un œdème assez prononcé dans la zone de la dernière injection.

« b. Les accidents généraux se manifestent à la suite d'une injection intraveineuse; ils sont caractérisés par divers symptômes apparaissant très peu de temps après l'injection et conduisant rapidement à la mort ».

J'ai repris plus tard cette étude pour la compléter et l'harmoniser avec l'étude de la séro-anaphylaxie. Voici les résultats essentiels.

L'injection sous-cutanée d'ovalbumine au tiers (1 partie de blanc d'œuf et 2 parties d'eau salée à 1 p. 100) pratiquée, chez le lapin neuf, ne détermine aucun accident; l'injection sous-cutanée d'ovalbumine au tiers, pratiquée chez le lapin ayant préalablement reçu des injections sous-cutanées d'ovalbumine, provoque des accidents locaux, analogues aux accidents locaux de séro-anaphylaxie.

Expérience 92.

Un lapin reçoit une première injection sous-cutanée, au niveau de la paroi abdominale antérieure, de 10 centimètres cubes d'ovalbumine au tiers, le 2 mai; le surlendemain, 4 mai, la résorption est absolument totale. Une seconde injection est pratiquée le 8 mai dans la même région; le lendemain, 9 mai, la résorption est totale. Il en est de même à la suite de la 3^e injection, pratiquée le 14 mai. Ce n'est qu'après la 4^e injection, faite le 20 mai, qu'on note le retard de la résorption (elle n'est terminée que le 23 mai). Les injections suivantes sont pratiquées le 26 mai et les 1^{er} et 6 juin; elles donnent lieu, les deux premières à des

œdèmes et infiltrations caséuses, la dernière à une plaque de nécrose cutanée, qui évolue lentement, se dessèche, tombe vers le 25 juin, laissant à nu une vaste surface irrégulière, rougeâtre, analogue à celles qu'on observe, dans des circonstances semblables, avec la nécrose séro-anaphylactique.

L'injection intraveineuse d'ovalbumine au tiers, pratiquée chez le lapin neuf, ne détermine aucun accident; l'injection d'ovalbumine au tiers, pratiquée chez le lapin ayant préalablement reçu des injections sous-cutanées d'ovalbumine *provoque des accidents généraux*, rappelant les accidents généraux de la séro-anaphylaxie.

Expérience 93.

Un lapin a reçu 6 injections sous-cutanées d'ovalbumine au tiers, pratiquées à 6 ou 7 jours d'intervalle. Trente-cinq jours après le début de la préparation et 6 jours après la dernière injection sous-cutanée, il reçoit en injection intraveineuse 4 centimètres cubes d'ovalbumine au tiers. La pression carotidienne était égale à 106 millimètres de mercure. Elle conserve sa valeur et ses caractères pendant les 20 secondes qui suivent l'injection; puis brusquement elle tombe : dans l'espace de 20 secondes, elle s'abaisse à 30 millimètres, s'y maintient pendant 1 minute, puis remonte à 50 millimètres, s'y fixe pour 10 minutes environ et retombe de nouveau. Le lapin meurt 12 minutes après la fin de l'injection. La respiration présente d'assez grandes irrégularités : on note, comme faits essentiels, une accélération respiratoire 1 minute environ après l'injection (70 respirations par minute au lieu de 40 que faisait le lapin avant l'injection), puis, à partir de la 5^e minute, une respiration profonde, dyspnéique, durant jusqu'à la mort. De très nombreux bols fécaux ont été évacués.

Quelques lapins ovo-anaphylactisés ayant reçu en injection intraveineuse de l'ovalbumine au tiers, et ayant présenté une chute de pression plus ou moins accentuée, mais temporaire, ont été conservés pendant 6 semaines environ après l'essai. L'un d'eux avait paru manifester un début de cachexie pendant les jours qui avaient suivi l'injection intraveineuse, mais ce n'était qu'une apparence : de 5 à 6 semaines après l'injection intraveineuse, tous les lapins étaient en bon état général.

En résumé, *il y a chez le lapin une ovo-anaphylaxie très comparable, sinon identique, à la séro-anaphylaxie*. L'ovo-anaphylaxie comporte des accidents locaux et des accidents généraux; parmi ces derniers, l'abaissement de la pression artérielle est le fait le plus constant et par suite le plus caractéristique.

téristique (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 7, fasc. 4, p. 490, 1909).

— Non seulement les liquides contenant des substances albumineuses peuvent engendrer l'état anaphylactique, mais encore *la gélatine*, substance albumoïde, a les mêmes effets.

Les expériences ont été faites avec une solution de gélatine à 40 p. 100 dans l'eau salée à 4 p. 100; la gélatine utilisée étant de la gélatine incolore en plaques minces, dont on se sert généralement pour la préparation des milieux gélatinés en bactériologie. La solution de gélatine était répartie dans des ballons fermés à l'ouate et stérilisés par trois chauffages de 30 minutes au bain-marie bouillant 3 jours consécutifs. Pour injecter la liqueur gélatinée, je la chauffais à 40°, afin d'en assurer la liquéfaction.

Cette gélatine à 40 p. 100 est inoffensive pour le lapin neuf, soit en injection sous-cutanée, soit en injection intraveineuse.

Expérience 94.

Un lapin neuf reçoit en injection intraveineuse 5 centimètres cubes de la solution de gélatine à 10 pour 100. Je ne puis noter, ni pendant l'injection, ni après l'injection, aucune modification de la courbe de pression carotidienne ou de la courbe respiratoire. Le sang extrait de la carotide 10 minutes après l'injection présente les premiers flocons fibrineux 8 minutes après la prise, et est coagulé en masse 12 minutes après la prise; il ne manifeste donc aucun retard de coagulation. Une injection sous-cutanée de la liqueur gélatinée, pratiquée à la fin de cette expérience, au niveau de la paroi abdominale antérieure est assez rapidement résorbée, sans laisser de traces. Enfin on ne note aucun trouble trophique chez ce lapin pendant les deux mois suivants.

Si, par contre, on pratique chez le lapin une série d'injections sous-cutanées de gélatine à 40 p. 100, espacées de 6 à 8 jours, on constate, à partir de la 4^e ou de la 5^e injection, la production de collections purulentes aseptiques au niveau de la dernière injection. L'injection intraveineuse de gélatine, chez les lapins ainsi préparés, provoque des accidents analogues à ceux que j'ai notés dans la réaction séro-anaphylactique: chute de pression, polypnée, émission de bords fécaux, diminution de la coagulabilité du sang. La cachexie se développe dans les jours qui suivent l'injection intraveineuse

chez les gélatino-anaphylactisés, comme chez les séro-anaphylactisés.

Expérience 95.

Un lapin a reçu 6 injections sous-cutanées de 5 centimètres cubes de gélatine à 10 pour 100 les 15, 21, 29 mai, 4, 11, 17 juin. Le 24 juin, je note au niveau de la paroi abdominale deux poches purulentes de la grosseur d'une noix chacune; le pus en est épais, homogène, un peu grisâtre, sans odeur; la peau n'est pas altérée au niveau de ces poches. Ce même jour, j'injecte dans la veine de l'oreille 4 centimètres cubes de la solution de gélatine à 10 pour 100. La pression, avant l'injection, était de 106 millimètres de mercure; elle se maintient à ce niveau 1 minute après la fin de l'injection; elle baisse ensuite lentement et se fixe à 60 millimètres à partir de la 6^e minute. La respiration était au rythme de 80 par minute avant l'injection; déjà, 1 minute plus tard, elle est au rythme 100; elle atteint 160 à la 4^e minute et revient peu à peu à sa primitive valeur, qu'elle retrouve 20 minutes après l'injection. Il y a eu émission de nombreux bols fécaux. Le sang retiré de la carotide, 20 minutes après l'injection, ne montre ses premiers flocons fibrineux que 16 minutes et n'est coagulé en bloc que 40 minutes après la prise: il manifeste ainsi une diminution de coagulabilité. Enfin, 2 semaines après l'injection intraveineuse, le lapin présente une cachexie manifeste et une anémie incontestable: je trouve 3.600.000, hématies au millimètre cube, au lieu de 5.500.000, nombre normal; les leucocytes sont beaucoup plus nombreux que chez le lapin neuf. Le lapin meurt cachectique 4 semaines environ après l'injection intraveineuse (*Archiv. internat. de physiologie*, vol. 7, fasc. 4, p. 492, 1909).

De tous ces faits, il résulte qu'il y a une *gélatino-anaphylaxie comparable à la séro-anaphylaxie*.

— Il y a aussi une *pepto-anaphylaxie*, qu'on peut engendrer chez le lapin par injections sous-cutanées de peptone de Witte (essentiellement constituée de protéoses peptiques).

La solution de peptone de Witte employée renfermait 5 p. 100 de substance, dissoute dans l'eau salée à 1 p. 100 à l'ébullition; elle avait été stérilisée par ébullition répétée 3 jours consécutifs.

La peptone de Witte en solution à 5 p. 100 dans l'eau salée peut être injectée sous la peau du lapin sans provoquer d'accidents locaux; elle peut être injectée dans les veines du lapin (j'ai injecté dans les veines de lapins de 2 kilogr. à 2 kilogr. 1/2 40 à 45 centimètres cubes de la solution de peptone de Witte à 5 p. 100) sans provoquer d'accidents généraux, primitifs ou tardifs (chute de pression, accélération respiratoire ou polyp-

née, émission de bols fécaux, diminution de la coagulabilité du sang, cachexie).

Les injections sous-cutanées répétées de peptone de Witte engendrent chez le lapin un état d'anaphylaxie : à partir de la 5^e ou de la 6^e injection (les injections étant espacées de 6 à 8 jours), et au moins un mois après le début de la préparation, il se produit, au niveau des dernières injections, des lésions locales, d'ailleurs peu importantes. L'injection intraveineuse de peptone de Witte à 5 p. 100 provoque, chez le lapin préparé, une chute de pression, la polypnée, l'expulsion d'abondants bols fécaux, une diminution de la coagulabilité du sang. Je n'ai pas constaté de cachexie consécutive, dans les conditions dans lesquelles j'ai opéré.

Expérience 96.

Un lapin a reçu, en injections sous-cutanées 5 centimètres cubes d'une solution de peptone de Witte à 5 pour 100 dans l'eau salée à 1 pour 100 les 30 octobre, 5, 11, 18, 23 et 30 novembre. Le 16 décembre, il existe un empâtement de la paroi, peu volumineux, au niveau des deux dernières injections.

J'injecte dans la veine de l'oreille 3 centimètres cubes de la solution de peptone de Witte à 5 pour 100. La pression carotidienne était égale à 105 millimètres de mercure avant l'injection; elle conserve cette valeur pendant 1 minute $\frac{1}{2}$, puis commence à baisser lentement, pour se fixer, 4 minutes après la fin de l'injection, à 85 millimètres, valeur qu'elle conserve pendant toute la durée de l'observation, soit 24 minutes. La respiration était au rythme de 45 par minute avant l'injection; elle s'accélère bientôt, pour prendre le type franchement polypnéique : 130 respirations par minute à la minute 1; 180 à la minute 4; 220 de la minute 8 à la minute 12; 160 à la minute 16 et encore 100 à la minute 20. Il y a eu émission de bols fécaux. Le lapin conservé 2 mois après cet essai n'a pas présenté d'accidents ou de troubles de nutrition (*Arch internat. de physiologie*, vol. 7, fasc. 4, p. 494, 1909).

— Je signalerai enfin, pour finir, les résultats obtenus en injectant de la salive mixte humaine, stérilisée par chauffages répétés pendant 3 jours consécutifs à 60° ou par ébullition, injectée à intervalles de 7 jours, à 5 ou 6 reprises successives, sous la peau de lapins; la salive humaine, qui, tout d'abord, s'était rapidement résorbée sans laisser de trace, finit par produire des altérations locales, rappelant les altérations locales de séro-anaphylaxie. Injectée dans les veines du lapin neuf, la salive humaine est rigoureusement inoffensive; injectée dans les

veines du lapin préparé par plusieurs injections sous-cutanées de salive humaine, espacées de 7 jours en 7 jours, la salive provoque les accidents ordinaires de la réaction générale d'anaphylaxie, et notamment une chute de pression artérielle, une accélération respiratoire, une expulsion de bols fécaux (*Arch. internat. de physiologie* vol. 7, fasc. 4, p. 521, 1909).

— De cet ensemble de faits, on peut tirer quelques conclusions intéressantes.

J'ai pu anaphylactiser des lapins avec des liqueurs très dissemblables, sérum de cheval, lait dégraissé de vache, blanc d'œuf de poule, solution de gélatine, solution de peptone de Witte, salive humaine, tous liquides albumineux ou protéiques. En injectant sous la peau des animaux préparés la liqueur protéique, utilisée dans la préparation, j'ai engendré des altérations locales plus ou moins graves, suivant le degré de préparation de l'animal et la nature de la substance employée, mais présentant qualitativement les plus grandes analogies, quelle que soit cette dernière substance. En injectant dans les veines des animaux préparés, la liqueur protéique utilisée dans la préparation, j'ai provoqué une crise anaphylactique comprenant une chute de pression artérielle, une accélération respiratoire, une exagération de l'émission des bols fécaux, une diminution de la coagulabilité du sang. Dans quelques cas, mais non dans tous, j'ai noté la cachexie tardive : c'est ce qui se produit notamment dans la séro-anaphylaxie et dans la gélatino-anaphylaxie, mais je ne l'ai pas reconnue dans les autres anaphylaxies.

Tous ces liquides sont protéiques. *Convient-il de considérer les protéines de ces liquides comme étant les substances anaphylactisantes et les substances toxiques, toutes équivalentes qualitativement, sinon quantitativement, au point de vue toxicologique? Ou bien convient-il de supposer que toutes ces liqueurs contiennent, à côté de protéines diverses, étrangères aux faits d'anaphylaxie, une substance commune (ou tout au moins des substances chimiquement analogues) apte à engendrer l'anaphylaxie et à provoquer la crise d'anaphylaxie?*

J'adopte sans hésiter la première hypothèse, et voici pourquoi. Si toutes les liqueurs employées renfermaient une seule et même substance (ou tout au moins des substances chimiquement analogues), anaphylactisante et toxique, cette substance devrait être détruite par la chaleur à la même température, ou résister également dans toutes les liqueurs à la température d'ébullition. Or, il n'en est rien. J'ai signalé antérieurement (p. 47) ce fait que le sérum de cheval chauffé à 85° perd toute action toxique sur le lapin préparé par injections sous-cutanées de sérum de cheval : la substance toxique de sérum de cheval ne résiste donc pas à 85°, alors même que, par addition de quelques volumes d'eau distillée, on a empêché toute coagulation, donc tout entraînement, ou toute fixation de la substance toxique hypothétique par le coagulum albumineux. Par contre, le lait dégraissé, la gélatine, la peptone de Witte, la salive humaine ont pu être bouillies sans perdre leur toxicité pour le lapin préparé. Donc, il n'y a pas une substance anaphylactisante (ou des substances anaphylactisantes chimiquement analogues) et toxique en jeu dans les expériences ci-dessus rapportées ; il y en a plusieurs, et qui sont chimiquement dissemblables.

D'autre part, il convient de noter que ce sont précisément les liquides qui supportent la température de 100° sans présenter de transformations de leurs protéines, qui conservent leur toxicité malgré l'ébullition. Par contre, les liqueurs, telles que le sérum de cheval et le blanc d'œuf (l'un et l'autre dilués avec de l'eau distillée pour empêcher la formation du coagulum), dont les protéines sont coagulables (en liqueur non diluée), donc modifiables avant l'ébullition, ne supportent pas cette ébullition, sans perdre leur toxicité pour les animaux anaphylactisés.

Sans doute, il n'en résulte pas nécessairement que les protéines de ces liquides sont les substances anaphylactisantes et toxiques, mais la chose est au moins possible, au moins vraisemblable. Admettre que les protéines des liqueurs organiques sont les substances anaphylactisantes et toxiques, qui jouent le rôle essentiel dans les faits d'anaphylaxie, c'est énoncer une

hypothèse sans doute, mais une hypothèse qu'on peut, semble-t-il, accepter sans répugnance, au moins jusqu'à ce qu'on en ait démontré l'inexactitude.

L'anaphylaxie type séro-anaphylaxie du lapin peut dès lors se définir : l'état de sensibilité de l'animal à l'action toxique de protéines inoffensives pour l'animal neuf.

En rappelant (Chap. II, p. 15) les faits relatifs à l'anaphylaxie du chien pour des congestines, j'ai noté la spécificité, au moins approximative, de la réaction d'anaphylaxie, d'après Ch. Richet, la substance toxique employée à la préparation du chien étant seule capable en général de déterminer la crise anaphylactique. Nous noterons ultérieurement que la réaction d'anaphylaxie du cobaye est, elle aussi, spécifique. Faut-il généraliser? Gardons-nous des généralisations prématurées, multiplions les recherches, et ne concluons qu'après avoir accumulé des faits nombreux et divers. Or, *l'anaphylaxie du lapin n'est pas spécifique* (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 7, fasc. 4, p. 515, 1909).

Voici les faits sur lesquels repose cette conclusion, en ce qui concerne la crise d'anaphylaxie.

En injectant du *sérum de cobaye* dans les veines d'un lapin anaphylactisé par injections sous-cutanées de sérum de cheval, on provoque une réaction anaphylactique positive (Le sérum de cobaye est inoffensif pour le lapin neuf).

Expériences 97 et 98.

A un lapin neuf, j'injecte dans la veine de l'oreille 4 centimètres cubes de sérum de cobaye, sérum obtenu par exsudation d'un caillot du sang d'un cobaye, sacrifié par section de la gorge. Il ne se produit, durant les 20 minutes que dure l'observation, aucune modification circulatoire, respiratoire, etc.

Un lapin a été anaphylactisé par 7 injections sous-cutanées de 5 centimètres cubes de sérum de cheval, pratiquées de 7 jours en 7 jours : l'animal présente des lésions cutanées graves. Un cobaye ayant été sacrifié par section de la gorge, et le sang ayant été recueilli dans un verre, je décante le sérum exsudé du caillot, et j'en injecte 4 centimètres cubes dans la veine auriculaire du lapin. La pression était égale à 112 millimètres de mercure; 45 secondes après la fin de l'injection, elle s'abaisse assez brusquement et tombe en 25 secondes à 54 millimètres;

mais elle remonte immédiatement et se fixe à 80 millimètres, valeur qu'elle conserve pendant toute la durée de l'observation, soit 18 minutes. La respiration était au rythme de 70 par minute; elle s'accélère au moment de la chute de la pression et atteint le rythme de 180 par minute, auquel elle se maintient pendant plusieurs minutes, puis décroît lentement pour se mettre au rythme de 80 à la fin de l'observation, soit 18 minutes après l'injection. De nombreux bols fécaux sont expulsés pendant ce temps. Le sang retiré de la carotide, 20 minutes après l'injection, présente les premiers flocons de fibrine 40 minutes après la prise et est coagulé en masse 1 heure seulement après la prise.

De là, on peut déjà conclure que, chez le lapin, la réaction générale d'anaphylaxie n'est pas rigoureusement spécifique.

Le lapin anaphylactisé par injections répétées de sérum de cheval présente une crise d'anaphylaxie quand on injecte dans ses veines une liqueur albumineuse autre que le sérum de cheval, par exemple une solution de *peptone de Witte*. (J'ai noté ci-devant que cette injection ne produit aucun accident chez le lapin neuf, p. 61).

Expérience 90.

Un lapin a reçu 7 injections sous-cutanées de sérum de cheval de 5 centimètres cubes chacune, espacées de 7 jours. Je lui injecte dans la veine de l'oreille 10 centimètres cubes d'une solution de peptone de Witte à 5 pour 100. Je note une chute de pression, commençant 1/2 minute après la fin de l'injection, se produisant lentement et faisant passer la pression de 102 millimètres à 32 millimètres de mercure.

La respiration était au rythme de 45; elle ne tarde pas à s'accélérer jusqu'à 120 par minute. Il y eut expulsion d'abondants bols fécaux. Le sang a présenté un retard de coagulation (premiers flocons fibreux 25 minutes, coagulation en masse 50 minutes après la prise).

De là on peut encore conclure que, chez le lapin, la réaction générale d'anaphylaxie n'est pas spécifique.

Enfin les injections de sérum de cheval pratiquées dans les veines de lapins ovo-, gélatino- ou pepto-anaphylactisés provoquent avec la plus grande intensité la crise d'anaphylaxie.

Expériences 100 à 102.

Un lapin a été ovo-anaphylactisé par 7 injections sous-cutanées d'ovalbumine au tiers. Je lui injecte dans la veine auriculaire 4 centimètres cubes de sérum de cheval. La pression tombe de 102 à 52 millimètres; la respiration passe du rythme 50 au rythme 110 par minute.

Un lapin a été gélatino-anaphylactisé par 5 injections sous-cutanées de 5 centimètres cubes de gélatine à 10 pour 100, pratiquées à 7 jours d'intervalle. Je lui injecte dans la veine de l'oreille 4 centimètres cubes de sérum de cheval. La pression tombe de 106 à 44 millimètres; la res-

piration passe du rythme 45 au rythme 140 par minute; des matières fécales sont évacuées en grande abondance.

Un lapin a été anaphylactisé par injections sous-cutanées de 5 centimètres cubes de peptone de Witte à 5 pour 100, pratiquées les 30 octobre, 5, 11, 18 et 30 novembre. Le 11 décembre, j'injecte dans la veine de l'oreille 2 centimètres cubes de sérum de cheval. La pression artérielle tombe de 110 à 86 millimètres de mercure; la respiration passe du rythme 50 au rythme 140 par minute.

De là, on peut encore une fois conclure que, *chez le lapin, la réaction générale d'anaphylaxie n'est pas spécifique.*

Il en est de même des réactions locales : *chez le lapin, les réactions locales d'anaphylaxie ne sont pas plus spécifiques que les réactions générales.*

Expérience 103.

Un lapin a été gélatino-anaphylactisé par 4 injections sous-cutanées de 10 centimètres cubes de gélatine à 10 pour 100 dans l'eau salée à 1 pour 100, faites à 7 jours d'intervalle, la dernière ayant eu lieu 14 jours avant l'essai. J'injecte sous la peau de l'abdomen, à droite de la ligne médiane et au voisinage du thorax, 10 centimètres cubes de sérum de cheval, et sous la peau de l'oreille droite 1 centimètre cube de sérum de cheval. J'injecte sous la peau de l'abdomen, à gauche de la ligne médiane et au voisinage du bassin, 10 centimètres cubes de gélatine à 10 pour 100, et, sous la peau de l'oreille gauche, 1 centimètre cube de la même liqueur gélatinée. Après 24 heures, l'oreille droite, oreille à sérum, présente un très volumineux œdème et une congestion intense; l'oreille gauche, oreille à gélatine, présente un léger œdème et une forte congestion. Après 24 heures aussi, l'abdomen présente à droite, au point d'injection du sérum, une infiltration œdémateuse avec rougeur de la peau, et à gauche, au point d'injection de la gélatine, une très légère infiltration. Après 48 heures, tout est résorbé, sans avoir laissé de traces aux points d'injection de la gélatine; mais l'oreille droite est encore œdémateuse et l'abdomen présente, au point d'injection du sérum, les modifications cutanées bien connues, évoluant vers la plaque de gangrène.

— Ces résultats ne sont pas seulement intéressants en ce qu'ils établissent, au point de vue de la spécificité de la réaction, une différence très nette entre le chien et le lapin, et invitent à la prudence relativement aux conclusions hâtives dans le domaine de l'anaphylaxie, mais encore en ce qu'ils viennent confirmer les conclusions antérieurement proposées au sujet de l'*indépendance de la réaction de précipitation et de la réaction d'anaphylaxie.* (J'ai déjà donné des indications à ce sujet au Chap. 3, p. 22).

On sait que la réaction de précipitation est rigoureusement

spécifique (l'animal fournisseur de sérum précipitant étant le lapin) : des expériences déjà vieilles d'une vingtaine d'années de Tschistowitch, d'Uhlenhut, de Wassermann et Schütze l'ont catégoriquement établi : le sérum d'un lapin préparé par injections de sérum de cheval précipite ce dernier sérum, mais ne précipite pas le sérum de bœuf, ou le sérum d'âne; le sérum d'un lapin préparé par injections de sérum de bœuf précipite ce dernier sérum, mais n'en précipite aucun autre (parmi les 17 qui ont été soumis à son action); le sérum d'un lapin préparé par injections de sérum humain précipite ce dernier sérum (et faiblement celui de quelques singes), mais n'en précipite pas d'autre parmi les 33 d'espèces diverses qui ont été soumis à son action.

Par conséquent, si, chez des lapins séro-anaphylactisés (dont le sérum est précipitant pour le sérum de cheval, puisque l'état séro-anaphylactique est obtenu par injections répétées du sérum de cheval, qui font apparaître la propriété précipitante pour le sérum de cheval dans le sérum du lapin préparé), on obtient des réactions anaphylactiques locales et générales (et l'expérience prouve avec une très grande netteté qu'on les obtient) dans des conditions où, à coup sûr, il ne se produit aucune précipitation (injection de blanc d'œuf par exemple), c'est que la réaction d'anaphylaxie n'est pas la conséquence d'une précipitation intra-organique.

On peut encore faire remarquer que les injections répétées de gélatine ou de peptone pratiquées chez le lapin, ne rendent jamais le sérum du lapin préparé précipitant pour les solutions de gélatine ou pour les solutions de peptone. Et cependant ces injections ont anaphylactisé le lapin pour la gélatine et pour la peptone. Répétons notre conclusion : *la réaction d'anaphylaxie n'est pas la conséquence d'une précipitation intra-organique.*

— Enfin, pour terminer cette étude sommaire des protéo-anaphylaxies du lapin, je noterai encore les faits suivants. Dans les expériences dont j'ai rendu compte ci-dessus, les substances anaphylactisantes ont toujours été des substances toxiques pour les animaux préparés; cette relation n'existe pourtant pas

toujours : *des substances peuvent en effet être anaphylactisantes sans être toxiques pour les animaux anaphylactisés.*

En voici deux exemples :

Il est possible d'anaphylactiser le lapin par injections sous-cutanées de *sérum de cheval chauffé à 100°* (sérum dilué au quart par addition d'eau distillée, et, de ce fait, non coagulable à la température d'ébullition), alors que cette liqueur n'est pas toxique pour le lapin préparé.

Il est possible d'anaphylactiser le lapin par injections sous-cutanées de *glycocolle*, alors que le glycocolle n'est pas toxique pour le lapin anaphylactisé (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 7, fasc. 4, p. 519, 1909).

Expériences 104 à 107.

Deux lapins ont reçu en injection sous-cutanée le 1^{er} février 20 centimètres cubes de sérum de cheval dilué (1 vol. de sérum et 3 vol. d'eau distillée), chauffé à 100°. Le 26 février, l'un reçoit en injection intraveineuse 10 centimètres cubes de sérum de cheval dilué au quart et chauffé à 100°; il ne manifeste aucune réaction, et en particulier aucune réaction circulatoire ou respiratoire. Le même jour, l'autre lapin préparé reçoit en injection intraveineuse 4 centimètres cubes de sérum de cheval non chauffé à 100°. La pression artérielle avait une valeur de 104 millimètres de mercure; 1 minute 1/2 après la fin de l'injection, elle commence à baisser; elle tombe à 64 millimètres. La respiration était au rythme de 60 par minute; elle passe au rythme de 150, qu'elle garde pendant les 20 minutes que dure l'observation. Des matières fécales sont évacuées en abondance.

Deux lapins ont reçu 5 injections sous-cutanées, de 5 centimètres cubes chacune, d'une solution aqueuse de glycocolle à 5 p. 100, de 7 jours en 7 jours. Environ 15 jours après la dernière injection préparatoire, l'un de ces lapins reçoit dans les veines 4 centimètres cubes de la même solution de glycocolle. Il ne présente aucune réaction; en particulier, il ne manifeste aucun changement circulatoire ou respiratoire. A la même date, le second lapin reçoit dans la veine de l'oreille 4 centimètres cubes de sérum de cheval. La pression artérielle était de 100 millimètres de mercure; elle commence à baisser 1 minute après la fin de l'injection, tombant à 51 millimètres. La respiration passe du rythme 45 au rythme 200. Des matières fécales sont évacuées en grande abondance.

Ces faits ne concordent pas avec les conceptions théoriques proposées par Ch. Richet et signalées ci-devant (chap. II, p. 46).

Les injections anaphylactisantes provoqueraient, d'après ce physiologiste, la formation d'une toxogénine, capable de s'unir à la substance anaphylactisante pour donner une apoto-

xine, à l'action de laquelle seraient dûs les phénomènes de la crise d'anaphylaxie.

Il faudrait donc admettre que, dans les derniers faits que je viens de signaler, la toxogénine serait inapte à former une apotoxine avec la substance ayant servi à la préparation anaphylactique, alors qu'elle y réussirait avec d'autres substances. Ce serait là une conclusion tout au moins surprenante.

Dans l'hypothèse à laquelle je me suis rattaché, au contraire, ces faits trouvent facilement leur place. Diverses substances agissant sur l'économie peuvent provoquer une modification identique, ou tout au moins équivalente, à savoir sensibiliser l'animal à l'action toxique de substances antérieurement inoffensives pour lui. Que la substance préparante soit le sérum de cheval ou le glyocolle, qu'importe : si la modification est la même, le sérum provoquera les mêmes accidents dans les deux cas, et c'est précisément le résultat obtenu, au moins chez le lapin.

On trouve dans la littérature scientifique quelques renseignements se rapportant aux questions qui ont été traitées dans ce chapitre et qui confirment mes résultats.

Lesné et Dreyfus (*C. R. Soc. biologie* 1909, p. 506) ont anaphylactisé des lapins par injections de blanc d'œuf de poule, de canard, de pigeon, de sérum sanguin humain, de sérum sanguin de cheval (ils injectaient 1 centimètre cube de la substance préparante), puis, 14 jours après l'injection préparante, ils injectaient dans les veines 4 centimètres cubes de la même liqueur pour faire l'essai d'anaphylaxie. Avec les liqueurs ci-dessus, ils ont obtenu des résultats positifs; ils en ont obtenu encore chez les lapins préparés par le lait de vache; ils n'ont presque rien obtenu chez les lapins préparés par la peptone de Witte. Il convient de remarquer que les conditions dans lesquelles l'essai a été pratiqué n'étaient pas les plus favorables : l'anaphylaxie n'a pas atteint son plein développement le 14^e jour; les auteurs n'ont pas eu recours à l'analyse physiologique des manifestations de la crise anaphylactique, grâce à quoi on peut reconnaître un état anaphylactique qui eut été au moins fort douteux, si l'on s'était borné à regarder l'animal.

Ces auteurs notent que l'anaphylaxie est spécifique, un lapin préparé par injection de blanc d'œuf de poule ne réagissant pas quand on lui injecte dans les veines du blanc d'œuf de pigeon. Toutefois, cette spécificité est plus apparente que réelle, car elle n'existe plus si on multiplie les injections préparatoires.

Pick et Yamanouchi (*Z. f. Immf.* vol. 1, p. 676, 1909) en traitant le lapin par du sérum de bœuf, digéré par la pepsine, ont pu sensibiliser le lapin pour le sérum de bœuf non transformé. Comme le sérum digéré ne fait

point apparaître la propriété précipitante chez le lapin auquel on l'a injecté, la réaction d'anaphylaxie ne dépend pas de la précipitabilité du sérum injecté. C'est la conclusion à laquelle j'étais arrivé 3 ans auparavant (*C. R. Soc. biologie* 1906, p. 1143).

Ces mêmes auteurs constatent d'autre part que la peptone de Witte bouillie peut provoquer l'anaphylaxie chez le lapin, et qu'injectée dans les veines d'un lapin séro-anaphylactisé, elle détermine une crise d'anaphylaxie, ce qui établit la non-spécificité de la réaction d'anaphylaxie du lapin. C'est la conclusion qui découle des nombreuses recherches que j'ai notées ci-dessus.

Quand on prépare les lapins à l'aide de produits de digestion tryptique, et non plus peptique, on obtient, d'après Pick et Yamanouchi, une anaphylaxie révélable par injection de sérum frais, mais non par injection du liquide tryptique. Et ce résultat, obtenu dans des conditions moins favorables que celles que j'ai réalisées moi-même, confirme encore la non-spécificité de la réaction.

Coppolino, que je cite d'après l'analyse de son travail trouvée dans *Jahresb. f. Tierch.* 1911, p. 1177, a préparé des lapins soit par injection de 0 cmc. 50 de sérum de porc, soit par injection de 2 centimètres cubes de peptone de Witte, ces injections préparatoires étant faites dans le péritoine. Quelques jours plus tard, il introduit sous la peau, à l'aide d'une très fine aiguille, une minime quantité de la même liqueur. Quand cette injection d'essai est faite 20 jours après l'injection préparatoire, il se produit au point d'injection une ischémie immédiate, suivie d'œdème et d'hyperémie, durant 12 heures environ, les phénomènes étant beaucoup plus manifestes avec le sérum de porc qu'avec la peptone. Les résultats sont plus marqués quand l'essai est fait 35 à 40 jours après la préparation.

Cette réaction n'est pas spécifique, car elle se produit chez le lapin préparé à l'aide de peptone quand on injecte du sérum de porc. C'est la conclusion que j'énonçais dans mon mémoire de 1909.

Zunz a publié d'intéressantes expériences, dont quelques-unes ont été faites dans mon laboratoire, sur l'action anaphylactisante des *polyglycines*, qui complètent mes expériences de 1909 sur l'action anaphylactisante du *glycocolle*.

« Il est possible, écrit-il, d'anaphylactiser le lapin par des injections sous-cutanées de triglycine. Ce peptide parvient en outre à provoquer les symptômes du choc anaphylactique chez les animaux ainsi préparés. Il existe ainsi une différence essentielle entre le glycocolle et le peptide formé par l'union de trois molécules de cet acide-aminé. Le glycocolle n'agit que comme sensibilisateur, alors que la triglycine est à la fois sensibilisatrice et déchainante. (*C. R. Soc. biologie* 1915, p. 427).

Zunz a poursuivi ces recherches à l'Ambulance de l'Océan et apporté les résultats suivants :

« La *triglycine*, la *tétraglycine* et la *pentaglycine* parviennent à sensibiliser le lapin. Pas plus que le glycocolle, la diglycine ne doit être considérée comme déchainante. Les peptides formés d'un nombre plus grand de molécules de glycocolle, réunies par déshydratation, peuvent agir à la fois comme sensibilisateurs et comme déchainants... » (*C. R. Soc. biologie* 1917, p. 562).

CHAPITRE V

LA SÉRO-ANAPHYLAXIE, LA PROTÉO-ANAPHYLAXIE ET L'INTOXICATION PROTÉOSIQUE DU CHIEN

SOMMAIRE. — Premières tentatives pour réaliser la séro-anaphylaxie du chien. De la séro-anaphylaxie du lapin et de la séro-anaphylaxie du chien. Recherches de Biedl et Krauss; la crise séro-anaphylactique du chien : la chute de pression artérielle; l'incoagulabilité du sang, l'hypoleucocytose; la séro-anaphylaxie; passive du chien. Recherches de Maurice Arthus; la chute de pression de la crise séro-anaphylactique, l'immunité relative conférée par une première injection, l'incoagulabilité du sang et les caractères du sang non spontanément coagulable. L'ovo-anaphylaxie du chien. Y a-t-il une gélatino-anaphylaxie du chien? La pepto-anaphylaxie du chien, trait d'union entre la séro-anaphylaxie et l'anaphylaxie par congestine. Spécificité de la réaction anaphylactique du chien. De la question d'espèce animale en anaphylaxie.

Séro-anaphylaxie et intoxication protéosique du chien. Les travaux de Schmidt-Mülheim et de Fano sur l'intoxication protéosique : chute de pression, incoagulabilité du sang, immunité protéosique. La crise d'intoxication protéosique. Les caractères de la chute de la pression artérielle; l'anurie; l'incoagulabilité du sang et la nécessité d'injecter les protéoses dans les veines de l'animal; l'hypoleucocytose; l'action lymphagogue des injections de protéoses; la sécrétion pancréatique provoquée par les protéoses.

Parallèle de l'intoxication séro-anaphylactique et de l'intoxication protéosique : identité jusque dans les détails.

Tout au début de mes observations sur l'anaphylaxie du lapin par et pour le sérum de cheval, et alors que mon attention était plus particulièrement fixée sur les phénomènes locaux consécutifs à l'injection sous-

cutanée de sérum de cheval chez les anaphylactisés, j'avais fait quelques essais d'anaphylaxie chez le chien. J'avais notamment injecté à 8 et même à 10 reprises sous la peau de chiens du sérum aseptique de cheval de 7 jours en 7 jours, et je n'avais pu obtenir aucune réaction locale. J'avais donc *renoncé provisoirement* à étudier l'anaphylaxie du chien, le lapin me paraissant, par la multiplicité des accidents qu'il présente, beaucoup plus convenable que le chien pour une première étude.

Dans mes études sur la séro-anaphylaxie du lapin, j'avais, depuis lors, maintes fois remarqué que tous les phénomènes anaphylactiques ne s'observent pas nécessairement à la fois, que tel animal, faiblement anaphylactisé, présente seulement la chute de pression artérielle et la polypnée à la suite de l'injection intraveineuse de sérum, sans présenter les lésions locales et la cachexie tardive, tandis qu'un autre, fortement anaphylactisé, présente l'ensemble des accidents. Il convenait dès lors de rechercher si le chien soumis aux injections sous-cutanées de sérum de cheval, ne donnerait pas une réaction anaphylactique générale à la suite de l'injection intraveineuse de ce sérum, comme le fait le lapin. Dans mes recherches sur l'anaphylaxie du lapin, j'avais été amené à considérer la réaction d'anaphylaxie comme une réaction d'intoxication protéique. Or le chien est généralement plus sensible à l'intoxication par les protéines que le lapin : nous en avons pour preuve la possibilité de provoquer des accidents graves chez le chien par injection intraveineuse de protéoses, alors que ces substances sont inoffensives pour le lapin. Donc, si cette conception était exacte, et si le chien était apte à être sensibilisé par des injections de sérum, la manifestation de cette sensibilité devait être chose facile et les accidents devaient correspondre à ceux qu'on observe dans l'intoxication protéosique bien connue du chien.

Telles sont les considérations qui m'avaient guidé. Mes recherches étaient terminées; ma première note était rédigée et avait été envoyée à Paris (où elle ne fut d'ailleurs présentée à l'Académie des Sciences que le 13 avril 1909, par suite d'une négligence du présentateur), quand j'eus connaissance par un article de Romme dans la *Presse médicale* du 3 avril des travaux faits à Vienne par Biedl et Krauss et publiés dans la *Wiener klin. Wochenschrift* du 18 mars 1909. Les résultats obtenus par les expérimentateurs viennois et les miens sont essentiellement concordants; la comparaison de la séro-anaphylaxie du chien avec l'intoxication protéosique du même animal se retrouve dans les deux publications, rédigées assurément de façon tout à fait indépendante.

La priorité de publication appartenant incontestablement à Biedl et Krauss, j'exposerai d'abord les résultats de ces auteurs,

Biedl et Krauss injectent sous la peau de chiens de 3 à 5 centimètres cubes de sérum de cheval ou de sérum de bœuf, et au bout de 21 jours, ils pratiquent, dans la veine fémorale, une réinjection du sérum qui a servi à la préparation, à la dose de 10 centimètres cubes. Ils rappellent qu'on peut injecter ces sérums à la dose de 10 à 30 centimètres cubes chez des chiens normaux sans provoquer aucun accident.

Chez le chien préparé, au contraire, l'injection de 10 centimètres cubes de sérum dans les veines détermine, de

30 secondes à 1 minute après l'injection, une agitation croissante. En même temps, on note des efforts de vomissement, bientôt suivis de vomissements réels; des urines et des matières fécales sont rejetées. Puis l'animal demeure immobile, les yeux ouverts, la tête penchée, respirant largement. Si on le détache et si on cherche à le dresser sur ses pattes, on le voit tomber comme paralysé, les pattes fauchées. Il semble être en état de narcose profonde, mais son réflexe cornéen n'est pas aboli, et il continue à réagir aux excitations cutanées. De temps en temps, on note quelques mouvements respiratoires plus profonds, mais non dyspnéiques; il y a des vomissements; des matières fécales sont évacuées. Cet état de dépression générale, de résolution musculaire absolue dure parfois plusieurs heures, puis de deux choses l'une, ou l'animal meurt, ou il revient assez brusquement à l'état normal, de façon à ne pas présenter le moindre phénomène morbide le lendemain matin. *Telles sont les principales manifestations de la crise de séro-anaphylaxie du chien.*

L'analyse physiologique révèle un phénomène remarquable, *la chute de la pression artérielle*. L'injection de sérum de cheval dans les veines du chien normal ne modifie pas la pression. Chez le chien préparé par une injection antérieure de sérum, l'injection intraveineuse de sérum détermine, après 15 à 30 secondes, au moment où se manifeste l'agitation, une chute progressive de la pression artérielle. Avant l'injection, la pression était de 120 à 130 millimètres de mercure, et elle présentait de grandes oscillations synchrones des mouvements respiratoires. Après l'injection de 10 centimètres cubes de sérum, la pression tombe à 80, à 60 et même parfois à 40 millimètres; les oscillations respiratoires s'atténuent et peuvent même disparaître quand la pression est très basse. La pression remonte peu à peu, quand l'animal sort de son état de torpeur, et, après quelques heures, elle a recouvré sa valeur normale.

Biedl et Krauss estiment que *cette chute de pression est le fait fondamental de la crise d'anaphylaxie*, et admettent que toutes les autres manifestations en dérivent. Ils font remarquer que, dans quelques cas tout au moins, il n'y a d'autre manifes-

tation anaphylactique qu'une chute de pression légère et peu durable, tous les autres phénomènes étant absents; qu'il y a une relation évidente entre la gravité des accidents et la grandeur de la chute de pression; et qu'enfin les accidents généraux disparaissent en même temps que la pression revient à sa primitive valeur.

L'état d'excitation noté dans les premiers moments qui suivent l'injection intraveineuse de sérum chez les chiens anaphylactisés résulterait, d'après Biedl et Krauss, de l'anémie cérébrale; cette même anémie déterminerait aussi l'augmentation d'activité du centre respiratoire et des centres qui président aux vomissements et aux mouvements intestinaux. Puis, sous l'influence de l'anémie prolongée, se produirait la dépression générale de l'animal.

Je reviendrai ultérieurement sur la signification des faits observés. Je me bornerai à noter ici que l'interprétation donnée par Biedl et Krauss est éminemment hypothétique et qu'elle ne satisfait sans doute pas beaucoup de physiologistes.

Que la chute de pression soit un fait essentiel de la réaction d'anaphylaxie, c'est assurément vrai, car ce phénomène se retrouve toujours, même dans les réactions les moins accentuées. Que la chute de pression détermine quelques-uns des phénomènes de la réaction d'anaphylaxie, comme la diminution ou la suppression de la production d'urine, signalée par Biedl et Krauss, on ne saurait raisonnablement le contester. Mais que tous les faits de la crise d'anaphylaxie trouvent leur explication dans la chute de la pression, on ne saurait l'admettre, à mon humble avis. Qu'il suffise de noter, parmi les phénomènes qui ne sont pas la conséquence d'une chute de pression, l'incoagulabilité du sang et les variations du nombre des globules blancs du sang, signalées par Biedl et Krauss eux-mêmes.

Le sang du chien normal, auquel on fait une injection intraveineuse de sérum de cheval, conserve sa coagulabilité normale. Le sang du chien séro-anaphylactisé, auquel on vient de faire une injection intraveineuse de 10 centimètres cubes de sérum de cheval, et qui présente les accidents de la crise

d'anaphylaxie, est incoagulable, s'il est extrait dans les premières heures qui suivent l'injection. Cette *incoagulabilité du sang* n'est pas une conséquence de la chute de pression, car elle ne s'observe pas, en dehors de l'anaphylaxie, dans tous les cas où la pression tombe à quelques centimètres de mercure.

Les *leucocytes du sang* diminuent considérablement de nombre durant la crise anaphylactique, et, en particulier, les leucocytes polynucléaires disparaissent à peu près complètement. Cette phase d'hypoleucocytose est d'ailleurs suivie d'une phase d'hyperleucocytose, quand la crise a disparu.

Biedl et Krauss enfin retrouvent, dans le cas de la séro-anaphylaxie du chien, l'*anaphylaxie passive*, antérieurement signalée par Ch. Richet pour l'anaphylaxie par et pour les congestives. L'injection de sérum sanguin de chien séro-anaphylactisé dans les veines d'un chien neuf crée, chez ce dernier, un état d'anaphylaxie tout-à-fait équivalent à l'état d'anaphylaxie qui s'est établi chez un chien neuf à la suite de l'injection sous-cutanée de sérum de cheval. Toutefois, les expérimentateurs viennois notent, comme l'avait déjà fait Ch. Richet, qu'il y a des cas où les expériences d'anaphylaxie passive ne réussissent pas.

Biedl et Krauss rapprochent les phénomènes de la crise séro-anaphylactique du chien des phénomènes de l'intoxication de ce même animal par les injections intraveineuses de peptone de Witte. Dans les deux cas, il y a chute de pression, incoagulabilité du sang, hypoleucocytose primitive et hyperleucocytose tardive, etc.

— Dans les expériences relatives à la séro-anaphylaxie du chien, que j'ai résumées dans ma note à l'Académie des Sciences du 13 avril 1909 et publiées dans les *Archives internationales de physiologie* (vol. 9, fasc., 2, p. 179, 1910), — j'avais anaphylactisé les animaux en pratiquant chez eux *une série assez longue d'injections sous-cutanées de sérum de cheval*, — mes études antérieures sur la séro-anaphylaxie du lapin m'ayant appris que, chez ce dernier animal, l'état d'anaphylaxie augmente

d'intensité par la répétition des injections préparatoires, tandis que Biedl et Krauss, guidés sans doute par ce qui se fait chez le cobaye, se contentaient d'une unique injection préparatoire.

Tous mes essais d'anaphylaxie, chez le chien, ont été faits sur des animaux anesthésiés par injection sous-cutanée d'atropo-morphine (1 centigramme de chlorhydrate de morphine et 1 milligramme de sulfate d'atropine pour 1 centimètre cube de liqueur; — 1 centimètre cube de liqueur par kilogr. d'animal), et inhalation de vapeurs chloroformiques. Je n'ai pas noté, dans ces conditions, et c'est tout à fait naturel, les phénomènes extérieurs de la crise d'anaphylaxie, phénomènes d'excitation primitive et de dépression tardive, vomissements, etc. (Biedl et Krauss en avaient, eux aussi, constaté la suppression chez les animaux anesthésiés par l'éther); je me suis borné à étudier les modifications de la pression artérielle et de la coagulabilité du sang.

L'injection intraveineuse de 10 centimètres cubes de sérum de cheval, chez le chien neuf, ne détermine aucune modification appréciable; en particulier, la pression artérielle ne subit pas la plus légère diminution et le sang conserve sa coagulabilité normale. Il en est tout autrement chez l'animal qui a reçu antérieurement quelques injections préparatoires de sérum de cheval sous la peau.

Expérience 108.

Un chien de 18 kilogr. a reçu 6 injections sous-cutanées de 10 centimètres cubes de sérum de cheval, pratiquées à une semaine d'intervalle. L'animal est anesthésié 8 jours après la dernière injection et 43 jours après le début de la préparation, et disposé pour l'inscription de la pression artérielle fémorale.

Avant toute injection, la courbe de pression présente de très grandes oscillations (correspondant à 40 millimètres de mercure entre les maxima et les minima); l'élément constant a une valeur de 70 millimètres, la pression oscille donc de 70 à 110 millimètres avec une valeur moyenne de 90 millimètres de mercure. Le nombre des contractions cardiaques est de 66 par minute (l'animal ayant été traité par l'atropo-morphine, il n'y a pas arythmie cardiaque).

J'injecte rapidement par la veine pédieuse vers le cœur 10 centimètres cubes de sérum de cheval frais. A ce moment précis, il se produit un caillot dans la canule manométrique; il faut arrêter l'inscription et nettoyer la canule, ce qui demande 2 minutes environ. Quand la pression peut s'inscrire de nouveau, elle a une valeur moyenne de 35 millimètres; les oscillations, c'est-à-dire l'élément variable de la pression, ont une

valeur de 14 millimètres; la pression minima, c'est-à-dire l'élément constant de la pression a une valeur de 28 millimètres. Le nombre des contractions cardiaques est encore 66 par minute. Les choses se maintiennent en cet état pendant les 20 à 25 minutes. que dure l'observation.

Il n'y a eu ni polypnée, ni accélération respiratoire appréciable.

Le sang recueilli dans un verre à la fin de l'inscription de la pression, soit 25 minutes après l'injection intraveineuse du sérum de cheval et abandonné au laboratoire à une température d'environ 15° n'est pas coagulé après 24 heures. Après 48 heures, commencent à se montrer des caillots mous, imparfaits, augmentant d'importance jusqu'au moment où s'établit la putréfaction, mais on ne constate pas la formation d'un véritable caillot.

Cette observation, incomplète en ce qui concerne la valeur de la pression dans les premiers moments qui suivent l'injection, peut être complétée par analogie avec ce qui se passe chez d'autres animaux. Voici, par exemple, un chien préparé de la même façon, chez lequel l'injection intraveineuse de 10 centimètres cubes de sérum de cheval détermine, quelques secondes après la fin de l'injection, un fléchissement de la pression, qui s'abaisse rapidement à 40 millimètres de mercure, valeur qu'elle atteint 1 minute 1/2 après l'injection. En voici un autre, préparé encore de la même façon, chez lequel l'injection intraveineuse de 10 centimètres cubes de sérum de cheval détermine, 80 secondes après la fin de l'injection, une chute d'abord très brusque, puis plus lente, qui amène la pression à la valeur de 80 millimètres de mercure, 2 minutes 3/4 après l'injection.

Donc, chez les chiens préparés par injections sous-cutanées répétées de sérum de cheval, l'injection intraveineuse de ce sérum produit très brusquement une chute considérable de la pression artérielle, une atténuation très nette de la grandeur des oscillations cardiaques de la pression et une incoagulabilité du sang.

Expériences 109 à 115.

Je groupe dans le tableau reporté à la page 79, les résultats concordants de 7 expériences équivalentes, concernant les modifications que subit la courbe de pression artérielle à la suite d'injection intraveineuse de sérum de cheval (10 centimètres cubes) chez les chiens préparés par 6 injections préalables du même sérum.

Une première crise d'anaphylaxie ne confère pas à l'animal une immunité, au moins une immunité de longue durée à l'égard d'une nouvelle injection intraveineuse de sérum de cheval.

Expérience 116.

Un chien a reçu 6 injections sous-cutanées de 10 centimètres cubes de sérum de cheval chacune, espacées de semaine en semaine. Puis, 8 jours après la dernière injection préparatoire et 43 jours après le

NUMÉROS D'EXPÉRIENCE	PRESSIION MOYENNE AVANT L'INJEC- TION (EN MILLIM.)	OSCILLATIONS CAR- DIAQUES DE LA PRESSIION AP. L'IN- JECT. (EN MILLIM.)	DÉBUT DE LA CHUTE DE PRESSIION AP. L'INJECTION (EN SECONDES)	DURÉE DE LA CHUTE DE PRESSIION (EN SECONDES)	PRESSIION MOYENNE APRÈS L'INJEC- TION (EN MILLIM.)	OSCILLATIONS CAR- DIAQUES DE LA PRESSIION AP. L'IN- JECT. (EN MILLIM.)	RYTHME CARDIAQUE AVANT L'INJECTION	RYTHME CARDIAQUE APRÈS L'INJECTION
1	90	40	—	—	35	14	63	65
2	120	8	20	70	40	5	95	90
3	130	5	80	85	30	0,5	120	120
4	98	16	30	80	44	2	125	120
5	120	16	30	70	78	5	115	125
6	96	50	30	50	28	1	—	—
7	138	24	35	80	32	2	120	120

début de la préparation, il reçoit en injection intraveineuse 10 centimètres cubes de sérum de cheval.

La pression tombe de 90 à 35 millimètres de mercure.

Il reçoit ensuite, à 7 jours d'intervalle, deux injections sous-cutanées de 10 centimètres cubes de sérum de cheval, puis 1 mois après le premier essai d'anaphylaxie 10 centimètres cubes de sérum de cheval en injection intraveineuse : la pression tombe de 96 à 28 millimètres de mercure. Enfin, 3 jours plus tard, une nouvelle injection de 10 centimètres cubes de sérum de cheval fait tomber la pression de 138 à 32 millimètres de mercure.

Si la seconde injection intraveineuse de sérum pratiquée chez le chien séro-anaphylactisé suit de près la première (10 ou 15 minutes par exemple), la dépression se reproduit, mais moins profonde et moins durable.

Expérience 117.

Un chien de 20 kilogr. a été séro-anaphylactisé par 6 injections sous-cutanées de 10 centimètres cubes de sérum de cheval chacune, pratiquées de semaine en semaine. Une semaine après la dernière injection préparatoire, je lui injecte dans la veine pédieuse 10 centimètres cubes de sérum de cheval, puis 9 minutes plus tard, la dépression provoquée par la première injection ayant disparu, je lui injecte dans la même veine 20 centimètres cubes de sérum de cheval.

Le tableau suivant renferme les données numériques que j'ai recueillies.

TEMPS	PRESSIION ARTÉRIELLE	TEMPS (suite)	PRESSIION ARTÉRIELLE
Au moment de l'inj.	106 mm.	9 minutes, 2 ^e inject.	106 mm.
1/2 minute après —	106 —	1/2 min. après —	108 —
1 — — —	92 —	1 — — —	106 —
2 — — —	60 —	2 — — —	93 —
3 — — —	67 —	3 — — —	91 —
4 — — —	93 —	4 — — —	95 —
6 — — —	106 —	6 — — —	106 —
8 — — —	106 —	8 — — —	106 —

Le sang de chien séro-anaphylactisé, recueilli par ponction d'une artère 20 minutes après l'injection intraveineuse de sérum de cheval, est en général *incoagulable*. Mais on peut le faire coaguler (ou on peut faire coaguler le plasma séparé des globules) par dilution à l'aide d'un demi-volume ou d'un volume d'eau distillée, ou par acidification légère à l'aide d'acide acétique, ou par calcification à l'aide d'une faible quantité d'une solution étendue de chlorure de calcium ou de sulfate de chaux (*Arch. internat. de physiologie* vol. 9, fasc. 2, p. 181 et 188, 1910).

Expérience 118.

Un sang incoagulable de chien séro-anaphylactisé, extrait de l'artère 20 minutes après l'injection intraveineuse de sérum de cheval est conservé 24 heures à 15°. Les globules se sont spontanément déposés. Je décante le plasma et je le centrifuge aussi vigoureusement que possible avec une petite machine à main pour le débarrasser des quelques éléments figurés qu'il pourrait encore contenir en suspension.

En ajoutant à ce plasma la moitié de son volume d'eau distillée, ou son volume d'eau distillée, j'en provoque en moins de 20 minutes la coagulation parfaite. En ajoutant à 1 centimètre cube de ce plasma respectivement 1, 2, 3, 4 gouttes d'une solution de chlorure de calcium à 1 p. 100, j'obtiens, non pas sans doute une coagulation massive, mais des flocons fibrineux augmentant de volume avec la quantité de chlorure de calcium ajoutée. Enfin l'addition de quelques gouttes (de 2 à 5 gouttes) d'acide chlorhydrique à 2 p. 1.000 provoque en 1/4 d'heure environ la coagulation massive du plasma.

Abandonné à lui-même, ce sang non spontanément coagulable se sépare généralement en deux couches, une inférieure formée par les globules rouges, une supérieure formée par le plasma clair, et ce fait ne peut pas ne pas frapper l'expérimentateur qui sait que, pour séparer le plasma des globules du chien normal, il faut soumettre le sang à la centrifugation.

— Quelquefois, dans les mêmes conditions que ci-devant, pour lesquelles la réaction de séro-anaphylaxie avait été très intense, on ne note, chez le chien, qu'une faible réaction : la chute de pression est modérée et de courte durée; la coagulabilité du sang n'est ni supprimée, ni diminuée. On peut exprimer ces faits par cette formule : *la grandeur de la réaction anaphylactique est, toutes conditions étant semblables, fonction de l'individu sur lequel elle est obtenue.*

Expérience 119.

Un chien de 13 kilogr. a été préparé par 6 injections sous-cutanées de 10 centimètres cubes de sérum de cheval, faites à 7 jours d'intervalle. Le chien, 20 jours après la dernière injection et 55 jours après le début de la préparation, anesthésié par atropo-morphine-chloroforme, reçoit en injection dans la veine pédieuse 10 centimètres cubes de sérum de cheval.

Avant l'injection du sérum, la pression a une valeur de 125 millimètres de mercure; l'élément constant est de 120 millimètres; l'élément variable de 10 millimètres; le nombre des contractions cardiaques est de 150 par minute; le nombre des respirations 36.

Environ 30 secondes après l'injection, la pression commence à baisser lentement; 2 minutes 1/2 après l'injection, elle est de 95 millimètres; à partir de ce moment, elle commence à s'élever pour reprendre sa valeur primitive 5 minutes après l'injection. A la suite de la chute de pression, l'élément variable n'a plus qu'une valeur de 5 millimètres; le nombre des battements du cœur est 150 par minute, le nombre des respirations est 28.

Le sang extrait de l'artère 20 minutes après l'injection intraveineuse de sérum de cheval est coagulé en bloc en 5 minutes.

Il y a donc eu ici une très faible réaction anaphylactique, indiquée par les modifications légères que présente la courbe de pression, mais ne comportant ni incoagulabilité du sang, ni même retard de coagulation du sang.

— *Le sérum du cheval n'est pas la seule liqueur protéique inoffensive pour le chien neuf, qui puisse développer chez cet animal l'état anaphylactique. J'ai obtenu des résultats équivalents avec du blanc d'œuf de poule, également inoffensif, de la façon la plus absolue pour le chien neuf. Il y a, chez le chien, une ovo-anaphylaxie, dont les manifestations sont superposables à celles de la séro-anaphylaxie.*

Expérience 120.

Un chien de 8 kilogr. anesthésié par atropo-morphine-chloroforme, reçoit en injection dans la veine pédieuse 10 centimètres cubes d'une solution de blanc d'œuf au tiers (1 vol. blanc d'œuf et 2 vol. eau salée à f p. 100).

Il ne se produit aucun changement, même minime, de la courbe de pression, durant les 20 minutes qui suivent l'injection. Le sang recueilli 20 minutes après l'injection à l'aide d'une canule introduite dans l'artère fémorale coagule en bloc en 6 minutes, donc sans retard.

Expérience 121.

Un chien de 12 kilogr. a reçu à 8 reprises de 7 jours en 7 jours des injections sous-cutanées de 10 centimètres cubes de blanc d'œuf de poule au tiers, pratiquées au niveau des flancs. Ce chien, ayant été anesthésié à l'atropo-morphine-chloroforme 14 jours après la dernière injection préparatoire et 63 jours après le début de la préparation, reçoit dans la veine pédieuse une injection de 10 centimètres cubes de blanc d'œuf au tiers, rapidement poussée vers le cœur.

A la suite de cette injection, je note une chute de pression très considérable avec atténuation des oscillations cardiaques, sans modification du rythme cardiaque et sans changements respiratoires. La pression était égale à 130 millimètres de mercure; elle commence à s'abaisser 2 minutes après l'injection, pour tomber progressivement à 38 millimètres, valeur qu'elle atteint 10 minutes après l'injection; elle remonte ensuite assez rapidement pour atteindre 90 millimètres, 16 minutes après l'injection. Les oscillations de la pression sont tombées de 8 millimètres à 1 millimètre. Le sang, retiré de la fémorale 25 minutes après l'injection du blanc d'œuf, est absolument liquide, au moins pendant les 30 premières minutes qui suivent la prise; on y voit alors apparaître quelques filaments fibreux; mais ces filaments sont peu abondants, et, 1 heure 1/2 après la prise, le sang n'est encore que très imparfaitement coagulé. (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 9, fasc. 2, p. 139, 1910).

Expérience 122.

Un chien de 12 kilogr. a été préparé par 8 injections sous-cutanées hebdomadaires de 10 centimètres cubes de blanc d'œuf au tiers. J'injecte dans la veine pédieuse, 15 jours après la dernière injection préparatoire, 10 centimètres cubes de blanc d'œuf au tiers. J'attends que la dépression produite ait disparu et je pratique une seconde injection identique à la première.

Voici les résultats :

TEMPS	PRESSION ARTÉRIELLE	TEMPS (suite)	PRESSION ARTÉRIELLE
Au moment de l'inj.	106 mm.	15 minutes, 2 ^o inject.	105 mm.
1 minute après —	106 —	1 — après —	105 —
2 — — —	106 —	2 — — —	104 —
3 — — —	103 —	3 — — —	101 —
4 — — —	101 —	4 — — —	97 —
6 — — —	78 —	6 — — —	98 —
8 — — —	81 —	8 — — —	102 —
10 — — —	86 —	10 — — —	103 —
12 — — —	100 —	12 — — —	105 —

Dans le cas d'ovo-anaphylaxie, comme dans le cas de séro-anaphylaxie, on peut constater qu'une seconde injection de

blanc d'œuf, pratiquée dans les veines du chien, aussitôt après que la pression, abaissée par la première injection, a repris sa valeur primitive, détermine encore une chute de pression, mais moins considérable et moins durable que la première.

— Peut-on, chez le chien comme chez le lapin (p. 60) obtenir l'anaphylaxie par injections préparatoires de gélatine? *Y a-t-il une gélatino-anaphylaxie du chien?*

Pour résoudre ce problème, j'ai injecté chez divers chiens, sous la peau des flancs, 10 centimètres cubes d'une solution de gélatine à 10 p. 100 dans l'eau salée à 1 p. 100; et j'ai renouvelé cette injection sous-cutanée un certain nombre de fois (de sorte que mes chiens ont reçu soit 1, soit 2, soit 3, ... soit 8 injections préparatoires), à 7 jours d'intervalle. Puis, 7 jours au moins après la dernière injection préparatoire, j'ai injecté dans les veines des chiens préparés 10 centimètres cubes de la même solution de gélatine.

J'ai pu reconnaître que, dans tous les cas, sans aucune exception, quel qu'ait été le nombre des injections préparatoires, il ne se produisait aucune modification de la courbe de pression artérielle (ni au point de vue de sa valeur, ni au point de vue de l'amplitude des oscillations) pendant les 20 minutes suivant l'injection, et que le sang extrait de l'artère fémorale, 20 minutes après l'injection, coagulait sans retard (de 7 à 12 minutes après la prise), les choses se passant, à la suite de l'injection intraveineuse de gélatine, de façon identique chez le chien neuf (pour lequel la gélatine est rigoureusement inoffensive) et chez le chien préparé.

Il ne m'a donc pas été possible de réaliser chez le chien une gélatino-anaphylaxie, comme j'avais pu le faire chez le lapin. Et je conclus de nouveau : en anaphylaxie, il faut compter avec l'espèce de l'animal en expérience.

— Dans les études d'anaphylaxie faites sur le lapin et résumées aux chapitres 3 et 4, ainsi que dans ces premières recherches faites sur le chien, j'ai employé pour anaphylactiser les animaux des liqueurs albumineuses tout à fait inoffensives, et c'est

en constatant que ces liqueurs inoffensives sont devenues toxiques pour les animaux préparés que j'ai reconnu leur état d'anaphylaxie.

Ch. Richet employait au contraire pour anaphylactiser les chiens des liqueurs déjà toxiques pour les animaux neufs et il reconnaissait l'état d'anaphylaxie à la sensibilité plus grande des animaux préparés, à l'égard de liquides déjà toxiques pour eux avant toute préparation.

Ces deux groupes de recherches sont-ils équivalents? Ou correspondent-ils à des phénomènes essentiellement distincts? L'étude de la *pepto-anaphylaxie du chien* permet de répondre à cette question. Les peptones, ou, pour parler plus exactement, les protéoses sont des protéines toxiques pour le chien : injectées dans les veines de cet animal, elles provoquent des accidents graves, depuis longtemps connus, chute de pression, incoagulabilité du sang, etc. L'injection répétée de protéoses sous la peau du chien le rend-elle plus sensible qu'il n'était à l'intoxication protéosique? Si oui, la pepto-anaphylaxie du chien représentera un terme de passage entre la séro-anaphylaxie que j'ai étudiée, et les anaphylaxies par congestines de Ch. Richet, et tous ces phénomènes devront être réunis en un seul groupe.

Pour résoudre ce problème, j'ai préparé des chiens par injections sous-cutanées de peptone de Witte, puis j'ai essayé leur sensibilité à l'action toxique des protéoses, en employant une très petite quantité de celles-ci. Comparativement, j'ai essayé sur des chiens neufs l'action de quantités également très petites des mêmes protéoses.

Expériences 123 à 130.

A 6 chiens neufs, j'ai injecté dans les veines une quantité déterminée de protéoses (solution à 10 p. 100 de peptone de Witte dans l'eau salée à 1 p. 100), variant de 1 à 5 centigrammes par kilogr. de poids du chien, et j'ai noté les modifications consécutives de la pression artérielle. A 2 chiens préparés par 7 injections hebdomadaires de 10 centimètres cubes de peptone de Witte à 10 pour 100, j'ai injecté dans les veines, un mois après la fin de leur préparation une quantité de protéoses correspondant à 1 centigramme par kilo.

Voici les résultats, résumés en un tableau où ont été notées les valeurs de la pression artérielle, de minute en minute, après l'injection.

TEMPS	CHIENS NEUFS AYANT REÇU EN INJECTION INTRAVEINEUSE PAR KILOGR. DES PRO- TÉOSES A RAISON DE :						CHIENS PRÉ- PARÉS AY. REÇU PAR KILOGR.	
	1 cgr.	1 cgr.	1,66 cgr.	2,5 cgr.	3 cgr.	5 cgr.	1 cgr.	1 cgr.
Au moment d'inj.	123	97	134	100	118	115	128	100
1/2 min. apr. —	123	85	134	63	80	80	116	100
1 — — —	123	91	87	46	43	40	70	74
2 — — —	123	96	65	46	35	34	34	36
3 — — —	123	98	58	70	36	38	28	44
4 — — —	123	100	74	92	36	52	36	66
5 — — —	123	—	100	92	38	86	40	86
6 — — —	123	—	124	114	44	100	62	88
8 — — —	123	—	128	115	68	104	94	94
10 — — —	123	—	132	114	92	108	106	96
12 — — —	123	—	—	112	99	110	112	—
15 — — —	123	—	—	116	112	110	—	—

L'injection de 1 centigramme de peptone de Witte par kilogr. dans les veines des chiens neufs n'a produit aucune chute de pression ou n'a produit qu'une chute insignifiante et de très courte durée. L'injection de la même quantité dans les veines de chiens préparés a produit une chute de pression considérable et d'assez longue durée : elle a produit, chez ces chiens préparés, des résultats équivalents à ceux que produit chez le chien neuf l'injection de 3 à 5 centigrammes de peptone de Witte par kilogr.

D'autre part, le sang des chiens neufs ayant reçu 1 centigramme de peptone de Witte par kilogr., pris 15 à 20 minutes après l'injection, coagule en 5 minutes, donc sans retard, tandis que le sang des chiens préparés ayant reçu la même dose de peptone de Witte, recueilli dans les mêmes conditions, est incoagulable.

Il existe donc chez le chien une pepto-anaphylaxie, c'est-à-dire une hypersensibilité du chien à l'action toxique des protéoses, déjà toxiques pour les chiens non préparés (Arch. internat. de physiologie, vol 9, fasc. 2, p. 192, 1910).

— J'ai noté ci-devant Chap. 2, p. 15, que l'anaphylaxie pour les congestines est spécifique, d'après Ch. Richet, avec quelques

réserves pourtant, tenant à l'imprécision des termes de l'exposé de ce physiologiste.

J'ai noté précédemment mes résultats se rapportant au lapin, résultats que je puis résumer ainsi :

« Mes expériences *sur le lapin* démontrent avec une netteté absolue que, chez cet animal tout au moins, *la réaction anaphylactique n'est pas spécifique*. J'ai montré qu'on peut anaphylactiser le lapin par des injections sous-cutanées de sérum de cheval, d'ovalbumine de poule, de gélatine, de peptone de Witte, et obtenir, chez les lapins séro-, ovo-, gélatino-, pepto-anaphylactisés, des réactions anaphylactiques identiques qualitativement, ne différant que par leur intensité, quand on injecte dans leurs veines la liqueur albumineuse ayant servi à leur préparation. Mais le lapin ovo-anaphylactisé, ou gélatino-anaphylactisé ou pepto-anaphylactisé réagit anaphylactiquement à l'injection intraveineuse de sérum de cheval, et inversement le lapin séro-anaphylactisé réagit anaphylactiquement à l'injection intraveineuse de gélatine, d'ovalbumine, de peptone, et, en général à l'injection intraveineuse d'une liqueur albumineuse quelconque. Il n'y a pas spécificité de la réaction générale d'anaphylaxie chez le lapin (*Presse médicale*, 1909, p. 305).

Les auteurs qui ont traité de l'anaphylaxie considérée à un point de vue très général, et ceux qui ont eu l'audace de proposer prématurément des conceptions d'ensemble, n'ont, le plus souvent, tenu aucun compte de mes résultats si nets obtenus chez le lapin, — ce qui constitue incontestablement une faute scientifique. Voici, par exemple, l'exposé extrêmement tranchant de Romme.

« La plupart des toxalbumines et des toxines microbiennes sont capables de créer, comme la congestine, un état d'anaphylaxie... Quelle que soit la toxalbumine utilisée, l'anaphylaxie qu'elle crée est rigoureusement spécifique. Un animal anaphylactisé contre la tuberculine, par exemple, se comporte envers la congestine, ou toute autre toxine, comme un animal neuf; inversement, un animal anaphylactisé contre la congestine réagit contre la tuberculine ou tout autre poison albumineux, à la façon d'un animal normal. C'est dire que l'anaphylaxie, tout comme l'immunité, possède un haut caractère de spécificité. » (*Revue générale des Sciences*, 1909, p. 532).

Ces affirmations sont beaucoup plus catégoriques que celles de Ch. Richet, qui ont été ci-devant (p. 15) exactement transcrites. Elles ne tiennent aucun compte des faits relatifs au lapin.

J'ai fait, à l'aide des méthodes que j'ai inaugurées en anaphylaxie, méthodes beaucoup plus précises que celles de la plupart des chercheurs (ceux-ci se contentant le plus souvent d'observer les manifestations générales de la crise d'anaphylaxie, tandis que je note, en les enregistrant, la pression artérielle et ses variations même les plus faibles) quelques recherches pour *reconnaitre si la séro-anaphylaxie du chien est ou n'est pas rigoureusement spécifique.*

Mes expériences peuvent se grouper en trois séries : 1° j'ai anaphylactisé des chiens par injections sous-cutanées de blanc d'œuf au tiers, et j'ai ensuite injecté dans leurs veines du sérum de cheval; 2° j'ai anaphylactisé des chiens par injections sous-cutanées de peptone de Witte, et j'ai ensuite injecté dans leurs veines du sérum de cheval; 3° j'ai anaphylactisé des chiens par injections sous-cutanées de sérum de cheval, et j'ai ensuite injecté dans leurs veines de petites quantités de peptone de Witte.

Or, le chien ovo-anaphylactisé ne réagit pas (il ne se produit aucune modification de la pression artérielle ou de la coagulabilité du sang) quand on lui injecte dans les veines du sérum de cheval; le chien pepto-anaphylactisé ne réagit pas quand on lui injecte dans les veines du sérum de cheval ou du blanc d'œuf au tiers; enfin le chien séro-anaphylactisé ne réagit pas à l'injection intraveineuse de petites quantités de peptone de Witte (chute de la pression artérielle), plus énergiquement que le chien neuf (*Arch. internat. de physiologie*, vol 9, fasc. 2, p. 197, 1910).

Expérience 131.

Un chien de 12 kilogr. a reçu, de semaine en semaine, à 8 reprises, des injections sous-cutanées de 10 centimètres cubes de blanc d'œuf dilué au tiers. Il reçoit en injection intraveineuse, 15 jours après la dernière injection et 64 jours après le début de la préparation, 10 centimètres cubes de sérum de cheval. Il ne se produit pas la moindre modification dans le tracé de la pression artérielle : même hauteur, mêmes oscillations, même rythme. Le sang, recueilli 20 minutes environ après l'injection, coagule en 8 minutes. Or, ce chien était ovo-anaphylactisé, car il a réagi à une injection de blanc d'œuf, pratiquée dans ses veines 25 minutes après l'injection du sérum de cheval, par une chute de pression de plus de 90 millimètres, par une atténuation des oscillations cardiaques très importante, par un retard de la coagulation du sang (25 minutes).

Expérience 132.

Un chien de 20 kilogr. a été préparé par 8 injections sous-cutanées hebdomadaires de 10 centimètres cubes de peptone de Witte à 10 p. 100. Il est, 8 jours après la dernière injection préparatoire, anesthésié comme de coutume, puis il reçoit en injections intraveineuses d'abord 10 centimètres cubes de sérum de cheval, puis, 10 minutes plus tard, 10 centimètres cubes de blanc d'œuf au tiers. Il ne présente, à la suite de ces injections, aucune modification de la pression de quelque nature que ce soit. Le sang recueilli 10 minutes après la dernière injection coagule en moins de 5 minutes.

Expériences 133 à 138.

Trois chiens neufs ont reçu en injections intraveineuses de la peptone de Witte en solution à 10 p. 100, les quantités injectées correspondant respectivement à 2 cgr. 5, à 3 centigrammes, à 5 centigrammes par kilogr. de chien. Trois chiens séro-anaphylactisés par 7 injections sous-cutanées hebdomadaires de 10 centimètres cubes de sérum de cheval ont reçu, en injections intraveineuses de la peptone de Witte en solution à 10 p. 100, les quantités injectées correspondant respectivement à 3 centigrammes, à 3 cgr. 3, à 4 centigrammes par kilogr. de chien. Ainsi qu'on en pourra juger par les résultats réunis dans le tableau suivant, les chiens séro-anaphylactisés n'ont pas réagi plus énergiquement (tout au contraire) que les chiens neufs à l'injection intraveineuse de peptone de Witte.

TEMPS	CHIENS NEUFS AYANT REÇU DANS LES VEINES LES QUANTITÉS SUIVANTES DE PEPTONE DE WITTE (PAR KIL.)			CHIENS SÉRO-ANAPH. AYANT REÇU DANS LES VEINES LES QUANTITÉS SUIVANTES DE PEPTONE DE WITTE (PAR KILOGR.)		
	2,5 cgr.	3 cgr.	5 cgr.	3 cgr.	3,3 cgr.	4 cgr.
Au moment d'inj.	100	118	115	102	130	118
1/2 mim. apr. —	63	80	80	80	90	108
1 — — —	46	43	40	54	92	109
2 — — —	46	35	34	60	111	114
3 — — —	70	36	38	68	130	119
4 — — —	92	36	52	84	130	121
5 — — —	92	38	86	96	130	120
6 — — —	114	44	100	108	133	119
8 — — —	115	68	104	124	130	119
10 — — —	114	92	108	135	130	119
Sang coagulé en .	—	incoag.	incoag.	25 min.	10 min.	5 min.

L'anaphylaxie du chien est donc spécifique, alors que l'anaphylaxie du lapin ne l'est pas.

Cette conclusion ne saurait être notée avec trop de soin. Elle mettra en garde les expérimentateurs contre une généralisation

trop rapide des faits d'anaphylaxie qu'ils auraient pu observer en opérant exclusivement sur des animaux d'une seule espèce.

Et j'ajoutais dans mon mémoire (*Arch. internat. de physiologie* vol. 9, fasc. 2, p. 202, 1910). « Dans l'anaphylaxie, les questions d'espèce animale jouent un rôle très important. Le lapin présente des réactions locales et une cachexie tardive; le cobaye, le rat, le chien, le pigeon, le canard ne présentent pas de réactions locales; le chien et le pigeon ne présentent pas de cachexie (je n'ai pas examiné à cet égard le cobaye, le rat, le canard). Le lapin présente des troubles respiratoires, le chien n'en présente pas; le lapin présente un simple retard de coagulation du sang, le chien présente une incoagulabilité absolue. La réaction anaphylactique du cobaye se manifeste admirablement par l'injection intracérébrale; l'injection intracérébrale est sans effet chez le lapin. L'état anaphylactique du cobaye est supprimé par maintes interventions, celui du lapin résiste aux actions équivalentes.

« Il serait désirable que l'étude de la séro-anaphylaxie fût faite chez divers animaux autres que ceux qu'on a employés jusqu'ici. On trouverait sans doute des faits intéressants, et surtout on serait mis en garde contre le danger des généralisations hâtives, danger que n'ont pas toujours évité les auteurs ».

Biedl et Krauss ont indiqué la similitude des manifestations de la crise séro-anaphylactique du chien et de l'intoxication protéosique du même animal. J'étais moi-même arrivé à la même conclusion non seulement par la constatation qualitative des phénomènes, mais encore par leur détermination quantitative.

J'écrivais ce qui suit (*Presse médicale*, 1^{er} mai 1909) :

« On ne peut pas ne pas rapprocher ces accidents de ceux qui se produisent après injection de protéoses dans les veines du chien normal : il y a chute de pression et incoagulabilité du sang ».

Et renvoyant à un tableau annexe dont voici un extrait,

ÉTAT DU CHIEN	SUBSTANCES INJECTÉES	PRESSION MOYENNE (EN MM.)		ÉLÉMENT VARIABLE (EN MM.)		CHUTE DE PRESSION (EN SEC.)		RYTHME DU CŒUR		SANG PRIS A 20 MIN. — COAGULABILITÉ
		Avant l'inject.	Après l'inject.	Avant l'inject.	Après l'inject.	Début.	Durée.	Avant l'inject.	Après l'inject.	
Séro-anaph.	10 cmc. sérum de cheval. . .	120	40	8	5	20	70	95	90	Incoagulabilité.
—	10 cmc. sérum de cheval. . .	130	30	5	0,5	80	85	120	120	
Neuf	3 dgr. peptone de Witte par kilogr.	120	25	6	2	20	70	85	85	
—	3 dgr. peptone de Witte par kilog	102	32	8	0,2	20	80	130	130	

J'ajoutais :

« La similitude est complète : même précocité, même brusquerie, même importance de la chute, même atténuation de l'élément variable, même invariabilité des battements du cœur, même incoagulabilité du sang...

« On ne saurait douter que *l'intoxication sérique du chien séro-anaphylactisé soit rigoureusement superposable à l'intoxication protéosique des chiens normaux* ».

C'est sur cette conclusion qu'il importe d'insister, car elle présente un intérêt considérable. Pour la préciser, j'examinerai les faits aujourd'hui connus de l'intoxication protéosique du chien, et je rechercherai dans les divers travaux publiés jusqu'à ce jour si l'identité de l'intoxication protéosique et de la crise séro-anaphylactique du chien peut se manifester jusque dans les détails.

L'injection intraveineuse de peptone de Witte (c'est le produit dont se sont le plus souvent servi les expérimentateurs), ou de protéoses diverses détermine chez le chien des accidents multiples dont les principaux sont : la chute de la pression artérielle et l'anurie, l'incoagulabilité du sang, la dépression générale, l'hypoleucocytose précoce suivie de l'hyperleucocytose tardive, une production abondante de lymphes, une sécrétion pancréatique, etc. Voici, relativement à ces divers phénomènes les indications fondamentales.

Les deux travaux qui sont à la base de nos connaissances sur l'intoxication par les protéoses sont ceux de Schmidt-Mülheim et de Fano.

Schmidt-Mülheim (*Arch. f. Physiologie*, 1880, p. 33) injectant dans les veines du chien 3 à 6 décigrammes (par kilogr. de chien) d'une peptone purifiée par une série de précipitations par l'alcool, alternant avec une

série de dissolutions dans l'eau, et par épuisement par l'éther, constate les phénomènes suivants : incoagulabilité du sang, congestion viscérale et chute de la pression artérielle avec ses conséquences locales et générales, notamment anurie, état de stupeur, résolution musculaire.

Moins d'une minute après l'injection, le sang a déjà perdu sa coagulabilité extravasculaire, et cet état anormal du sang persiste pendant une demi-heure, 1 heure après l'injection. Passé ce temps, le sang recouvre progressivement sa coagulabilité : tout d'abord il est lentement coagulable ; finalement, il reprend ses propriétés normales.

En retirant le sang de la carotide, peu de temps après l'injection, on constate que le jet est très faible, comme si la pression artérielle était tombée bien au-dessous de la normale. En examinant les viscères abdominaux, on reconnaît qu'ils sont très rouges, comme si leurs vaisseaux étaient le siège d'une paralysie vasculaire. La détermination expérimentale de la pression artérielle montre que celle-ci a une valeur de beaucoup inférieure à sa valeur normale : aussi constate-t-on l'anurie, conséquence nécessaire d'une chute profonde de pression. Schmidt-Mülheim enfin a noté, comme phénomènes consécutifs à la chute de pression artérielle, d'abord de l'agitation, puis un état de stupeur profonde et de résolution musculaire totale.

Fano (*Arch. f. Physiologie* 1881 p. 277) fixe quelques points de technique pour préciser les conditions dans lesquelles doivent être faites les injections ; notamment il détermine les doses à injecter et la vitesse avec laquelle il faut injecter : si une injection rapide (faite en quelques secondes) produit des effets très nets, l'injection lente (faite en quelques minutes) de la même quantité de la même liqueur ne produit aucun effet.

Fano obtient avec la peptone de Witte des résultats équivalents à ceux que Schmidt-Mülheim avait obtenus avec le produit plus pur qu'il avait préparé. Il reconnaît que le sang recueilli aussitôt après l'injection intraveineuse de peptone de Witte reste liquide pendant des jours, mais que le sang continuant à circuler dans les veines de l'animal injecté ne tarde pas à perdre cette incoagulabilité : c'est ainsi que le sang extrait des vaisseaux 3 heures après l'injection de peptone de Witte est toujours normalement coagulable. Fano constate que si, à ce moment (c'est-à-dire quand le sang a recouvré sa coagulabilité normale), on renouvelle l'injection de peptone de Witte, dans les veines du chien, le sang ne perd plus sa coagulabilité : il faut attendre au moins 24 heures entre les deux injections intraveineuses de peptone de Witte pour que la seconde rende le sang incoagulable ainsi que l'avait fait la première. Ce fait avait vivement frappé les observateurs qui l'avaient désigné — à tort, à mon avis — sous le nom d'immunité peptonique.

Comme l'avait déjà noté Schmidt-Mülheim, Fano remarque que ce n'est pas l'adjonction de peptone de Witte au sang qui le rend non spontanément coagulable, car le sang reçu des vaisseaux dans une solution de peptone de Witte coagule normalement ; l'incoagulabilité est due à la présence dans le sang du chien peptoné d'une substance formée dans l'organisme : le sang non spontanément coagulable, après l'injection intraveineuse de peptone, — que nous appelons, pour simplifier, sang de peptone — possède en effet la propriété d'empêcher de coaguler *in vitro* un égal volume de sang qu'on fait jaillir de l'artère d'un chien normal.

Fano constate que le sang de peptone peut être amené à coaguler *in vitro* par saturation de gaz carbonique ou par simple dilution avec de l'eau distillée.

La lymphe se comporte d'ailleurs comme le sang à la suite de l'injection intraveineuse de peptone : retirée du canal thoracique 10 minutes après l'injection intraveineuse de peptone, elle ne coagule plus spontanément ; mais elle coagule par saturation de gaz carbonique ou par dilution ; elle conserve et perd son incoagulabilité dans les mêmes conditions que le sang.

Fano signale enfin l'influence de l'espèce animale. Chez le lapin, l'injection intraveineuse de peptone de Witte est tout à fait inoffensive : le sang reste normalement coagulable ; il ne se produit pas de chute de pression artérielle, l'état général n'est pas altéré.

Mais si on reçoit du sang de lapin au sortir de l'artère dans un vase contenant du sang de peptone (donc non spontanément coagulable) de chien, le mélange ne coagule pas.

Je n'ai pas l'intention de faire l'historique complet de nos connaissances sur les conséquences des injections intraveineuses de peptone ; il me suffira d'avoir rappelé les travaux fondamentaux de Schmidt-Mülheim et de Fano, qui sont à leur origine. Pour le reste, je me bornerai aux quelques indications suivantes :

Et tout d'abord, voici comment les auteurs décrivent la crise d'intoxication peptonique.

D'après *Pollitzer (J. of physiology, T. 7, p. 283)*, aussitôt après l'injection, il y a une période d'excitation avec des manifestations plus ou moins marquées de douleur et d'angoisse, conséquence vraisemblablement de l'énergique action péristaltique exercée sur l'intestin. Il y a généralement expulsion de matières fécales et d'urine. Ces phénomènes durent 1 à 2 minutes et sont suivis d'une phase de narcose, ayant quelque analogie avec la narcose chloroformique. L'animal semble plongé dans un profond sommeil, dont on ne peut le tirer. Toutefois il n'y a pas paralysie motrice, et les réflexes sont parfaitement conservés : ces faits s'opposent donc à une identification des accidents observés avec le sommeil chloroformique.

D'après *Popielski (Pfl. Arch., vol. 126, p. 483)*, voici comment se déroula une crise, très légère d'ailleurs, d'intoxication protéosique (le chien n'avait reçu que 5 centigrammes de peptone par kilogr.). Environ 40 secondes après l'injection, le chien émet des matières fécales, s'agite, pousse des cris sourds pendant 1 minute, puis il se calme. Bientôt, soit 2 minutes après l'injection, il tombe sur le flanc : c'est le début d'une période de

dépression, durant laquelle il reste couché, sans force, durant 7 à 8 minutes. A signaler quelques respirations profondes au début de cette période, et une émission d'urine en son milieu. Environ 12 minutes après l'injection, le chien se redresse, lève la tête, se remet sur ses pattes et presque aussitôt court de côté et d'autre. Le chien est revenu à la santé 10 minutes plus tard. La crise légère est passée.

Si la dose injectée est plus considérable (3 décigrammes par kilogr., pas exemple), la période d'excitation est plus précoce; elle débute 20 secondes après l'injection. On note, outre les évacuations fécales, des efforts de vomissement et des vomissements, puis très rapidement l'animal tombe inerte sur le flanc, la tête balante, les yeux ouverts, le réflexe oculo-palpébral et en général tous les réflexes conservés, la respiration régulière, coupée de ci de là de crampes respiratoires profondes. Quelquefois, l'animal meurt sans avoir changé d'état; le plus souvent, il revient lentement, progressivement à l'état normal, après quelques heures de dépression.

Schmidt-Mülheim a signalé la chute de pression consécutive à l'injection intraveineuse de peptone chez le chien. *Grosjean* (*Arch. de biologie* Vol. 12, p. 381) donne, à propos de cette chute de pression les indications suivantes. Injectée dans les veines du chien, la peptone provoque une chute de la pression artérielle (celle-ci tombe au quart de sa valeur pour des injections égales ou supérieures à 15 centigrammes par kilogr.; pour des injections de 10 ou de 6 centigrammes par kilogr., la chute de pression est moindre). Le minimum de pression se produit peu de temps après la fin de l'injection. Plus tard, et à un moment variable d'ailleurs selon la dose injectée, la pression remonte, pour revenir lentement, très lentement, à son niveau primitif. Après une première injection, et lorsque la pression est déjà remontée à une certaine hauteur, une nouvelle injection n'abaisse plus que très peu la pression et pour un temps très court (c'est là une immunisation au moins apparente).

Popielski (*Pfl. Arch.*, vol. 126, p. 483) insiste sur la brusquerie de la chute de pression. Mes recherches, dit-il, ont montré que

la pression sanguine commence à baisser après 6 à 7 secondes, ou au plus tard 14 secondes après l'injection; elle atteint son minimum 16 secondes, ou au plus tard 70 secondes après l'injection. Ces nombres dépendent d'ailleurs de la vitesse de l'injection et de la quantité de peptone injectée. La valeur de la chute de pression et la durée du maintien de la pression au minimum dépendent aussi de la quantité injectée. Toutefois, ces résultats ne sont valables que pour une injection; si une seconde injection suit la première à intervalle rapproché, c'est-à-dire peu de temps après le retour à la pression normale, ou durant le retour à la pression normale, l'effet dépressur ne se produit pas, ou ne se produit que très atténué.

J'ai fait moi-même des recherches sur cette propriété dépressive des injections intraveineuses de peptone de Witte chez le chien. J'ai reconnu les faits signalés ci-dessus quant à la précocité et à la brusquerie de la chute de pression, quant à sa valeur et à sa durée, dépendant de la quantité injectée, quant à la lenteur du retour à l'état normal. J'ai reconnu enfin que si l'on injecte dans les veines du chien une quantité de peptone faible, capable de provoquer une chute légère et très peu durable (quelques minutes) de la pression, une seconde injection de peptone, pratiquée aussitôt que la pression a recouvré sa valeur normale, provoque encore une chute de pression, mais moins accentuée et moins durable que celle produite par la première injection (l'immunité antidépressive conférée par la première injection est donc simplement relative et nullement absolue).

L'anurie, signalée par les auteurs est la conséquence de la chute de pression artérielle : cette proposition peut se démontrer très nettement, comme suit.

Expérience 139.

Chez un chien dont la vessie urinaire a été largement ouverte pour laisser voir les orifices des uretères dans sa cavité, je note l'état de l'écoulement d'urine (quantité d'urine et fréquence des jets). Je mets une artère en rapport avec un manomètre enregistreur pour recueillir une courbe de pression. J'injecte dans une veine une solution de peptone de Witte à 10 p. 100 dans l'eau salée à 1 p. 100, en choisissant une quantité capable de produire une chute de pression artérielle considérable, mais peu durable : j'ai obtenu ce résultat en injectant par exemple 5 à 10 centigrammes de peptone de Witte par kilogr. de chien. La pression artérielle

tombe au-dessous de 40 millimètres de mercure; l'urine ne s'écoule plus; mais déjà quelques minutes plus tard, la pression s'élève lentement et progressivement; quand elle dépasse 40 millimètres, quand elle atteint 50 à 60 millimètres de mercure, l'urine se montre de nouveau, rare d'abord, puis de plus en plus abondante jusqu'à ce que la pression ait recouvré sa valeur d'avant l'injection, ce qui, pour les doses indiquées, demande 15 à 20 minutes en général. J'injecte alors par une veine une solution de chlorure de sodium à 1 p. 100 en grande quantité (50 centimètres cubes par kilogr. de chien, par exemple); la pression ne s'élève pas, mais l'écoulement urinaire est considérablement augmenté, et le liquide sort en longs jets précipités des orifices urétéraux.

J'injecte de nouveau dans la veine la solution de peptone de Witte, en augmentant la dose (10 à 20 centigrammes par kilogr.) pour compenser l'immunité relative conférée par la première injection; il se produit une nouvelle chute de pression entraînant une diminution ou une suppression de l'écoulement urinaire, puis la pression remonte comme ci-devant, l'urine réapparaît de plus en plus abondante, à mesure que la pression se rapproche de la normale (*C. R. Soc. de biologie*, 1912, p. 4).

L'étude de l'incoagulabilité du sang de peptone a donné lieu à un nombre considérable de travaux. Il n'y a pas lieu ici de les exposer en détail. Je noterai seulement les faits suivants qui complètent les résultats de Schmidt-Mülheim et de Fano, que j'ai exposés ci-dessus.

Contejean (*Arch. de physiologie*, 1895 p. 45 et p. 245) insiste sur la nécessité d'injecter la solution de peptone dans les veines pour obtenir l'incoagulabilité du sang. Il peut en effet injecter dans les cavités séreuses des quantités très considérables de peptone sans modifier les propriétés du sang. Il signale encore un petit détail : si on maintient au repos dans un cylindre du sang de peptone de chien, on voit se produire très rapidement (moins d'une demi-heure) une séparation en deux couches, une couche globulaire surmontée du plasma, alors que le sang défibriné de chien reste généralement parfaitement homogène.

L'hypoleucocytose qui succède à l'injection intraveineuse de peptone chez le chien a été signalée par divers auteurs.

On la trouve mentionnée dans les travaux de Samson Himmelstjerna (1882), d'Athanasio et Carvalho (1891), de Lowit (1892), de Wright (1893), de Bruce (1894).

Delezenne (*Arch. de physiologie*, 1898, p. 508) étudie ce phénomène avec soin : il note que l'injection intraveineuse de peptone à la dose de 30 centigrammes à 1 gramme par kilogr. produit une hypoleucocytose considérable; le chiffre des leucocytes tombe au dixième de sa valeur normale. L'hypoleucocytose est maxima 30 secondes ou 1 minute après l'injection, puis les globules blancs redeviennent plus nombreux, si bien que, quelques heures après l'injection, ils sont présents dans les proportions normales. Plus tard, on voit s'établir une hyperleucocytose qui présente un maximum 8 à 12 heures après l'injection.

Nolf (*Arch. internal. de physiologie*, vol. 1, p. 242 et vol. 9, p. 204) con-

ferme et développe ces résultats expérimentaux ; il observe notamment que la diminution porte tout particulièrement sur les leucocytes polynucléaires.

La peptone injectée dans les veines du chien exerce une action lymphagogue très importante.

Le fait a été signalé tout d'abord par *Heidenhain* (*Pfl. Arch.*, vol. 49, p. 44) : l'injection de peptone dans le sang, écrit-il, augmente l'écoulement de la lymphe et sa richesse en éléments dissous. Il a été confirmé et analysé par *Starling* (*J. of physiology*, vol. 14, p. 131, et par *Nolf* (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 3, p. 229).

Enfin la peptone, injectée dans les veines du chien provoque une abondante sécrétion pancréatique.

Camus et Gley l'ont noté les premiers ; *Bayliss et Starling*, sans le nier, considèrent le phénomène comme peu marqué ; *Popielski* (*Pfl. Arch.* vol. 126, p. 483) en fait une étude précise.

En injectant 0gr.0005 de peptone de Witte par kilogr. de chien, *Popielski* ne provoque ni chute de pression, ni sécrétion pancréatique ; en injectant 0 gr. 007 par kilogr., il provoque une chute de pression très légère et une sécrétion pancréatique faible et peu durable ; en injectant 0 gr. 025 par kilogr., il obtient une sécrétion très nette ; en injectant encore plus de peptone, il observe, en même temps qu'une chute considérable de la pression, une très abondante sécrétion pancréatique. Cette sécrétion se présente avec les mêmes caractères que la sécrétion engendrée par injection intraveineuse de macération de muqueuse intestinale ; elle commence 50 à 80 secondes après l'injection ; elle atteint son maximum 3 minutes après l'injection, se maintient à ce maximum pendant 4 à 6 minutes et dure jusqu'à 12 ou 14 minutes après l'injection.

Je me suis borné ci-dessus à signaler des faits sans en chercher l'explication, puisqu'il s'agit simplement de faire le parallèle entre les accidents de l'intoxication peptonique et ceux de l'intoxication séro-anaphylactique.

Or, tous les faits signalés dans l'intoxication peptonique se retrouvent dans l'intoxication séro-anaphylactique. J'ai noté, en exposant cette dernière dans ses grandes lignes, la chute de pression et l'anurie, l'incoagulabilité du sang, les accidents généraux. Je puis encore relever dans les travaux des expérimentateurs les faits suivants.

En relisant les descriptions de la crise séro-anaphylactique (p. 74) et de la crise d'intoxication peptonique, on ne peut pas ne pas être frappé de la similitude des accidents. Dans l'une et

dans l'autre, à une phase d'excitation succède une phase de dépression : durant la première, on note l'agitation, les vomissements, l'expulsion de matières fécales et d'urine ; durant la seconde, la chute sur le flanc, la résolution musculaire, l'état de pseudo-narcose avec conservation des réflexes ; dans l'une et dans l'autre intoxication, le retour à l'état normal se fait assez brusquement, et la crise disparaît sans laisser de traces. On rapprochera aussi ces crises de la crise d'intoxication par congestives, telle que l'a décrite Ch. Richet (p. 10).

La chute de pression observée dans les crises séro-anaphylactique et peptonique, est identique : nous avons noté la même précocité, la même brusquerie, la même grandeur, les mêmes détails, notamment la même atténuation des oscillations cardiaques de la pression, le même retour progressif à la pression normale, en même temps que l'animal revient à l'état normal, les mêmes conséquences, notamment la même anurie, la même immunisation (partielle, tout au moins) conférée par une première injection.

L'incoagulabilité du sang se manifeste dans les deux cas avec les mêmes caractères : le sang, après injection intraveineuse de peptone de Witte et le sang des séro-anaphylactisés après injection intraveineuse de sérum de cheval, devient rapidement incoagulable, conserve cet état pendant 1 à 2 heures, puis recouvre sa coagulabilité normale. Une nouvelle injection toxique faite à ce moment et moins de 24 heures après la première, ne rend plus le sang incoagulable (immunité peptonique et immunité séro-anaphylactique). Les deux sangs recueillis, non spontanément coagulables, laissent rapidement déposer leurs globules, alors que le sang défibriné du chien les conserve en suspension homogène ; ces deux sangs non coagulables peuvent être amenés à coaguler par addition de thrombine, par dilution, par acidification, par calcification. L'incoagulabilité du sang n'est pas due, dans la séro-anaphylaxie, à l'action directe du sérum injecté sur le sang, car le sang de chien séro-anaphylactisé, reçu dans un verre contenant du sérum de cheval, coagule avec la rapidité normale ; le sérum de cheval, pour produire chez le chien séro-anaphylactisé son action anticoagulante

doit passer par l'organisme de l'animal préparé, comme la peptone doit être injectée dans les veines.

Briedl et Krauss ont signalé l'*hypoleucocytose* de la crise de séro-anaphylaxie et noté l'identité de son évolution et de ses caractères avec ceux de l'hypoleucocytose de la crise d'intoxication peptonique.

Calvary (*Munch. med. Wochenschr.*, vol. 58, p. 670) reconnaît que l'injection de sérum de cheval dans les veines du chien séro-anaphylactisé augmente la *quantité de lymphe* qui s'écoule par le canal thoracique (alors que cette même injection pratiquée chez le chien neuf ne possède pas cette action lymphagogue). Il note en outre l'incoagulabilité de cette lymphe, comme *Fano* avait signalé l'incoagulabilité de la lymphe durant la crise d'intoxication peptonique,

Modrakowski enfin (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, vol. 69, p. 67) montre que l'injection intraveineuse de sérum de cheval chez le chien séro-anaphylactisé (chez le chien normal, cette injection est sans effet), provoque une *abondante sécrétion pancréatique*, débutant 1 à 2 minutes après l'injection, se maintenant pendant 8 à 10 minutes à une valeur très grande, puis décroissant progressivement.

Il n'est pas nécessaire d'insister, la conclusion s'impose. *La symptomatologie de la crise d'intoxication peptonique et la symptomatologie de la crise séro-anaphylactique du chien sont superposables, même dans les détails.*

CHAPITRE VI

LES INTOXICATIONS PROTÉIQUES OU PROTÉOTOXIES DU CHIEN

SOMMAIRE. — *Des substances toxiques de la peptone de Witte : la peptotoxine de Brieger, le peptozyme de Pick et Spiro, la vasodilatine de Popielski. Objections et réfutations. Les protéines toxiques.*

Les extraits d'organes; intoxications par extraits d'organes et intoxication peptonique. L'action coagulante in vivo et in vitro des extraits d'organes et des nucléoprotéides.

Les sérums toxiques et plus particulièrement le sérum d'anguille. Son action protéotoxique. L'ichtyotoxine; actions caustique, hémolytique, cachectisante du sérum d'anguille.

La plupart des expériences qui ont été rappelées au chapitre précédent ont été faites à l'aide de peptone de Witte, c'est-à-dire à l'aide d'un produit commercial, dont on peut séparer par différents moyens une série de composés protéiques. On y distingue en particulier la peptone vraie, non précipitable par addition de sulfate d'ammoniaque à saturation et les protéoses ou propeptones, précipitables par le sulfate d'ammoniaque à saturation, et parmi les protéoses, l'hétéroprotéose, la proto-protéose et la deutéroprotéose, qu'on peut séparer en se fondant sur des différences de précipitabilités salines. Les accidents observés dans l'intoxication peptonique du chien sont-ils la conséquence de l'action exercée par l'un seulement de ces différents éléments contenus dans la peptone de Witte, ou de l'action exercée par l'un quelconque d'entre eux? Ou encore sont-

ils dûs aux protéoses et peptone ou à une impureté qui les accompagne dans la peptone de Witte?

Fano (*Arch. f. Physiologie* 1881, p. 277) avait noté que l'incoagulabilité du sang et la chute de pression artérielle qui se manifestent si nettement à la suite de l'injection intraveineuse de peptone d'origine peptique (c'est-à-dire engendrée par l'action du suc gastrique ou de la pepsine chlorhydrique sur les protéines, et en particulier sur la fibrine) ne se produisent pas à la suite de l'injection intraveineuse de peptone d'origine tryptique (c'est-à-dire engendrée par l'action du suc pancréatique ou de la trypsine), de tryptone, suivant son expression.

Ces observations ont été confirmées et développées par Politzer (*J. of physiology*, vol. 7, p. 283). D'après lui, la peptone tryptique appelée encore antipeptone (tryptone de Fano) est inoffensive; et, parmi les produits de la digestion peptique, le plus actif est l'hétéroprotéose, le moins actif la peptone peptique, appelée encore amphopeptone; la protoprotéose et la deutéroprotéose ayant une activité toxique intermédiaire, plus forte pour la première, moindre pour la seconde.

La même conclusion résulte des travaux de Grosjean (*Arch. de biologie*, vol. 12, p. 381), d'Abelous (*Arch. de physiologie*, 1894, p. 53), de Thompson (*J. of physiology*, vol. 24, p. 374), de Chittenden, Mendel et Henderson (*Amer J. of physiology*, vol. 2, p. 142).

Mais les produits que nous appelons hétéroprotéoses, protoprotéoses, etc., ne sont pas des individus chimiques; ce sont certainement des mélanges de substances protéiques diverses, et, comme ces substances sont colloïdes, elles possèdent vraisemblablement la propriété de fixer dans leur masse, en se précipitant, diverses matières qui peuvent être contenues dans la liqueur d'où on les a précipitées. Quelques physiologistes ont cherché à extraire de la peptone de Witte des substances toxiques, qui produiraient les effets observés à la suite de l'injection de cette peptone: ces accidents seraient dûs, d'après eux, aux impuretés accompagnant la peptone proprement dite.

Brieger (*Z. f. physiol. Chemie*, vol. 7, p. 274) a isolé une base toxique, la *peptotoxine* parmi les produits de la digestion

peptique des substances albumineuses : ce serait la substance à laquelle la peptone de Witte doit sa toxicité. En réalité, cette peptotoxine n'est pas la substance active de la peptone de Witte pour deux raisons : 1° elle détermine des accidents chez le lapin comme chez le chien, alors que la substance active de la peptone de Witte agit sur le chien, mais non sur le lapin (THOMPSON. *J. of physiology*, vol. 24, p. 374); 2° elle n'existe dans les liqueurs de digestion qu'au cas où des putréfactions se sont développées en cours de préparation (SALKOWSKI. *Virchow's Arch.*, vol. 124, p. 409).

Pick et Spiro (*Z. f. physiol. Chemie*, vol. 31, p. 233), après avoir examiné l'action exercée par des protéoses de diverses origines (digestion peptique, digestion tryptique, protéolyse par les acides ou par les alcalis, actions protéolytiques s'exerçant sur des protéines pures telles que l'édestine, la caséine, etc.) arrivent à cette conclusion que les manifestations de l'intoxication dite peptonique ne doivent pas être attribuées à l'action des protéoses, mais à celle d'une impureté qu'ils appellent *peptozyme*, engendrée, dans le cours de la protéolyse, aux dépens d'un peptozymogène, hypothétique bien entendu. Cette conclusion, d'après ces auteurs, est justifiée par les faits suivants. On peut, par la protéolyse, obtenir des protéoses et peptones, qui, injectées dans les veines ne modifient ni la pression artérielle, ni la coagulabilité du sang; d'autre part, les protéoses, qui, injectées dans les veines, modifient la pression artérielle et la coagulabilité du sang, peuvent perdre ces propriétés quand on les soumet à diverses manipulations, dites purificatrices; enfin il existe des produits qui ne sont pas protéosiques (macérations de muqueuse duodénale, sucs de tissus), et qui peuvent déterminer, en injection intraveineuse, et l'incoagulabilité du sang et la chute de la pression artérielle.

Le peptozyme de Pick et Spiro, au moins quand la préparation des protéoses a été faite en partant de la fibrine, aurait les propriétés suivantes : injecté dans les veines du chien, il rendrait le sang incoagulable et ferait tomber la pression artérielle; mélangé au sang *in vitro*, au moment de sa prise, il ne modifierait pas sa coagulabilité; il résisterait à l'action des

acides faibles et à celle de la papaine ; il serait assez facilement détruit par les alcalis, surtout à l'ébullition ; il résisterait à l'ébullition en solution alcoolique.

Il n'y a rien là assurément qui suffise à caractériser une substance chimiquement : le peptozyme de Pick et Spiro est un corps hypothétique. De ce qu'il y a, selon l'expression de ces auteurs, des peptones sans action de peptone et par contre des actions de peptone sans peptones, on n'a nullement le droit d'en conclure que, dans la peptone de Witte, ce ne sont pas les peptones qui sont actives. Ce que nous appelons peptone n'est pas une substance chimiquement déterminée, un individu chimique ; ce sont des substances qui présentent certains caractères de précipitabilité et de solubilité tout simplement, et rien ne s'oppose à ce que, dans ce groupe, telle substance possède certaines propriétés, que d'autres ne possèdent pas. Donc, de ce qu'il peut y avoir des peptones sans action de peptone, il ne faut pas conclure que l'action de peptone soit due à un peptozyme non peptonique. D'un autre côté, de ce que certaines substances non peptoniques possèdent des propriétés toxicologiques équivalentes à celles de la peptone de Witte, il ne faut pas conclure que, dans la peptone de Witte, ces actions ne sauraient être dues aux peptones qui la constituent. La conclusion de Pick et Spiro est donc hypothétique.

Popielski (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1908, p. 434) retire de la peptone de Witte une substance qu'il appelle *vasodilatine*, et qui, injectée dans les veines du chien détermine l'incoagulabilité du sang et la chute de la pression artérielle. Ce n'est pas une protéine, car elle n'est précipitée ni par le tanin, ni par le chlorure ou par le sulfate de zinc, ni par l'acétate de cuivre, ni par l'acétate de plomb. Elle n'est pas putrescible ; elle n'est attaquée par aucune liqueur protéolytique ou par aucune diastase protéolytique (notamment pepsine, trypsine, érepsine). Elle est précipitée par l'acide phosphomolybdique. Elle est détruite à l'ébullition en liqueur acide.

Que *Popielski* ait retiré par les manipulations qu'il a accomplies une substance ayant les propriétés de peptone et que cette substance ne soit pas une protéose ou peptone, je ne

songe pas à le contester. Mais que cette substance soit nécessairement celle qui agit toujours et exclusivement dans l'intoxication dite peptonique, c'est ce qui n'est pas démontré. Les faits observés peuvent tout aussi bien être interprétés si l'on suppose que l'intoxication dite peptonique est engendrée par diverses substances possédant toutes à un degré plus ou moins marqué, un ensemble d'actions toxiques. Et c'est cette dernière hypothèse à laquelle je me rallierai pour les raisons suivantes.

Le peptozyme de Pick et Spiro et la vasodilatine de Popielski, contenus dans la peptone de Witte en particulier, déterminent la chute de pression artérielle et l'incoagulabilité du sang chez le chien, mais ne déterminent pas de manifestations équivalentes chez le lapin à dose même beaucoup plus considérable. Or, on observe, chez le lapin comme chez le chien, des accidents équivalents ou à peu près à ceux que provoque chez le chien l'injection intraveineuse de peptone, quand on injecte dans leurs veines divers extraits d'organes, des sérums toxiques, des venins de serpents. Si ces différentes liqueurs renferment le peptozyme ou la vasodilatine, comment se fait-il que l'action s'exerce aussi bien chez le lapin que chez le chien? Et si l'on est obligé d'admettre l'existence d'une série de peptozymes ou d'une série de vasodilatines, quel intérêt y a-t-il à considérer ces corps indépendamment des protéoses ou des protéines qui, dans la peptone de Witte, dans les extraits d'organes, dans les venins, leur serviraient de support?

Sur le terrain des substances protéiques, si mal connues présentement, réduisons au minimum les hypothèses. Nos protéines sont des mélanges et non pas des substances chimiques pures; ce sont ces mélanges avec lesquels nous expérimentons, et nul physiologiste raisonnable ne prétend que les diverses protéines qu'il considère pour la commodité de l'analyse physiologique, soient des substances définies chimiquement. A quoi bon vouloir en séparer des substances qui ne sont pas mieux définies qu'elles ne le sont elles-mêmes?

Nous admettons donc que les substances toxiques de la peptone de Witte sont les protéoses qu'elle renferme et nous par-

lerons dès lors d'intoxications protéosiques ou peptoniques, en attendant que nous parlions d'intoxications protéiques ou protéotoxiques.

A côté des protéoses et peptones doivent être rangées d'autres substances, équivalentes aux protéoses et peptones, ou à peu près, au point de vue toxicologique : ce sont les liqueurs généralement connues en physiologie sous le nom d'*extraits d'organes*.

Dans ses études, aujourd'hui classiques sur la lymphogénèse, *Heidenhain* (*Pfl. Arch.* vol. 49, p. 209) a noté que l'injection intraveineuse d'extraits de muscles d'écrevisses, de macérations de corps d'anodontes, de macérations de muqueuse intestinale ou de foie de chien, etc., détermine, chez le chien, outre une exagération considérable de l'écoulement de la lymphe par le canal thoracique, une diminution de la coagulabilité de cette lymphe, une incoagulabilité du sang, un abaissement de la pression artérielle, une exagération du péristaltisme intestinal, c'est-à-dire un ensemble de phénomènes qui ont été précédemment notés dans l'intoxication peptonique (jusques et y compris, l'exagération du péristaltisme intestinal, qui est la cause des évacuations fécales abondantes, notées, dans l'intoxication peptonique).

Le rapprochement devient encore plus intime si l'on tient compte de divers résultats obtenus par différents auteurs. Le sang rendu incoagulable par injection intraveineuse de macérations de tissus (et notamment de macération de muqueuse intestinale), est tout à fait semblable au sang rendu incoagulable par injection intraveineuse de peptone de Witte (*CzUBALSKI, Pfl. Arch.* vol. 121, p. 395). L'incoagulabilité du sang engendrée par injection intraveineuse d'extraits de tissus (par exemple, d'extrait de muscles d'écrevisses) persiste pendant quelque temps, puis le sang redevient normalement coagulable. Si, à ce moment, on fait une nouvelle injection d'extrait de tissu, le sang ne perd plus sa coagulabilité : il y a eu immunisation, temporaire d'ailleurs (*DELEZENNE, Arch. de physiologie*

1897, p. 646), et c'est là une nouvelle analogie avec l'intoxication peptonique. Les propriétés du sang rendu incoagulable à la suite de l'injection d'extraits d'organes sont identiques à celles du sang de peptone : les deux liqueurs se séparent spontanément en globules qui se déposent et le plasma surnage ; les deux liqueurs coagulent par dilution, par passage de gaz carbonique, par acidulation légère, par addition de thrombine ou de chlorure de calcium.

Popielski a étudié essentiellement l'action des injections de muqueuse duodénale, et accessoirement, l'action des injections des extraits de diverses parties du tube digestif chez le chien, et c'est dans son travail qu'on trouve peut-être les indications les plus précises et les plus abondantes, permettant de rapprocher, sinon d'identifier, les deux intoxications par peptones et par extraits d'organes.

Un chien de 4 kilogr. et demi reçoit en injection intraveineuse 20 centimètres cubes d'une macération de muqueuse intestinale. Après 30 secondes, le chien commence à s'agiter ; il émet des urines, se laisse tomber sur le flanc, incapable qu'il est de se tenir sur les pattes, puis il reste immobile, en état de profonde dépression. Après 2 minutes, il se soulève en chancelant, vomit et émet des matières fécales. Déjà 5 minutes après l'injection, le mieux apparaît ; 3 minutes plus tard, la crise a disparu.

L'analyse physiologique apprend que, pendant cette crise, la pression sanguine s'est brusquement et considérablement abaissée, que le sang est devenu incoagulable, que les leucocytes ont diminué de nombre, qu'il s'est produit une sécrétion pancréatique, que des mouvements péristaltiques intenses se sont développés, ayant pour conséquence l'expulsion de matières fécales.

Comme dans l'intoxication peptonique, la chute de pression se manifeste déjà 30 secondes après l'injection intraveineuse, en même temps que se développe le tableau de l'excitation ; la pression remonte en même temps que l'animal revient à l'état normal. L'hypoleucocytose est contemporaine de la chute de pression ; elle est suivie, comme dans l'intoxication peptonique, d'une hyperleucocytose très nette.

Ces résultats ont été obtenus non seulement avec les extraits de muqueuse intestinale, mais encore avec les macérations de muqueuse gastrique, de cerveau, de moelle, etc. Les liquides ici employés ne contiennent pas de protéoses et peptones ; ce n'est donc pas à quelque substance de ce groupe qu'il faut attribuer les accidents observés. Mais toutes ces liqueurs renferment des protéines et les substances actives sont intimement

unies à ces protéines, à tel point qu'on ne sait pas les en séparer, comme précédemment les substances toxiques étaient intimement liées aux protéoses. Nous avons admis précédemment que c'étaient les protéoses elles-mêmes qui étaient les substances toxiques; nous admettrons de même ici que ce sont les substances protéiques. Et l'on peut ainsi parler d'*intoxications protéiques ou protéotoxies*, comprenant tout à la fois les intoxications par protéoses et peptones et les intoxications par extraits d'organes ou de tissus.

Pourtant *l'identité n'est pas absolue entre les protéoses et les extraits de tissus*. Avec les premières, l'injection d'une quantité quelconque produit toujours l'incoagulabilité du sang, et si la mort survient dans le cours de la crise, on trouve toujours le sang liquide dans les vaisseaux. Avec les seconds, par contre, si l'injection de faibles doses détermine l'incoagulabilité du sang et ne provoque jamais la mort, l'injection de doses plus considérables détermine souvent une mort foudroyante, et, à l'autopsie, on constate que les gros vaisseaux, et plus particulièrement les grosses veines (porte, sus-hépatique, cave inférieure et caves supérieures) et le cœur droit sont remplis de volumineux caillots. La mort est la conséquence d'une thrombose généralisée, ou tout au moins fort étendue.

Les premières études sur cette action coagulante sont dues à *Wooldridge (Die Gerinnung des Blutes, 1891)*. Ce physiologiste fait une macération de thymus de veau dans l'eau chloroformée pendant 24 heures. Il filtre le liquide et le traite par l'acide acétique; un précipité se produit, qu'on sépare et qu'on redissout dans l'eau salée légèrement alcalinisée à l'aide de carbonate de soude. Si on injecte une très petite quantité de cette liqueur dans les veines d'un chien, et si on recueille quelques centimètres cubes de son sang artériel, directement dans un verre, quelques minutes plus tard, on constate que ce sang est non spontanément coagulable, ou tout au moins tardivement coagulable. Si on injecte une quantité plus grande, il se produit des accidents presque instantanément mortels: à l'autopsie, on trouve le sang coagulé dans les grosses veines. D'après son mode de préparation, la substance employée par Wooldridge,

et qu'il appelait fibrinogène de tissus, est une nucléoprotéide. Cette substance peut déterminer, selon la dose employée, soit, comme les peptones, l'incoagulabilité du sang, soit, différant en cela des peptones, la coagulation intravasculaire du sang.

L'action coagulante des nucléoprotéides peut s'exercer en dehors de l'organisme, tandis que son action anticoagulante, comme celle des peptones, ne peut s'exercer que dans l'organisme. Si on fait arriver le sang directement de l'artère d'un chien dans deux vases contenant l'un une solution de chlorure de sodium à 1 pour 100, l'autre une solution de nucléoprotéide dans le chlorure de sodium à 1 pour 100, le second mélange coagule presque instantanément; le premier ne coagule que plus tard, comme l'eut fait le sang seul : les nucléoprotéides exercent ainsi une action coagulante *in vitro* comme elles en exercent une *in vivo*. Cette action *in vitro* n'est pas équivalente à celle qu'exerce la thrombine, car les solutions de nucléoprotéides ne font coaguler ni les sangs ou plasmas oxalatés, citratés ou fluorés, ni les solutions chlorurées sodiques de fibrinogène, toutes liqueurs que fait coaguler la thrombine; l'action coagulante des nucléoprotéides *in vitro* se manifeste sur le sang extrait des vaisseaux. Nous reviendrons plus tard sur ce fait que nous nous contentons de noter présentement.

Devons-nous, nous fondant sur cette action coagulante spéciale des extraits d'organes et des nucléoprotéides séparer absolument ces liqueurs des solutions de peptones qui sont exclusivement anticoagulantes? Je ne le crois pas, car il importe de rapprocher les unes des autres toutes ces substances qui déterminent un ensemble de phénomènes si constants, à savoir : une chute de pression brusque et temporaire, une incoagulabilité du sang (au moins à faible dose pour les nucléoprotéides), une hypoleucocytose primitive, suivie d'une hyperleucocytose tardive, une lymphogénèse surabondante, une exagération du péristaltisme intestinal, etc. Nous noterons simplement que, pour certaines substances du groupe des protéines toxiques, aux propriétés fondamentales vient s'en adjoindre une nouvelle, qui leur est propre et non plus universelle, l'action

coagulante : la symptomatologie se complique, pour ces dernières, d'un élément supplémentaire.

Un autre groupe de substances toxiques qui doivent être rapprochées de celles que nous étudions est représenté par certains *sérums toxiques*. Le sérum de cheval, injecté dans les veines du chien, même à doses considérables, ne détermine aucun accident, mais tous les sérums ne sont pas également inoffensifs pour le chien. Parmi les sérums toxiques, l'un a tout particulièrement retenu l'attention des physiologistes et fourni le matériel nécessaire à de nombreuses études, à cause de sa grande toxicité : c'est le *sérum de l'anguille*, et, plus généralement des poissons du groupe des Murénides.

Mosso a fait une étude de l'action toxicologique de ce sérum de l'anguille, dans laquelle on peut relever les particularités suivantes (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, vol 25, p. 111).

Le sérum de l'anguille est extrêmement toxique : il suffit d'injecter dans les veines du chien 0 cmc. 02 par kilogramme pour provoquer la mort. Les accidents observés sont les suivants : aussitôt après l'injection, le chien est pris d'une violente agitation, puis il tombe sur le sol, inhabile à se tenir debout ; il émet des urines et des matières fécales, puis il présente soit des convulsions, soit un état comateux et meurt.

Le sang retiré des vaisseaux quelques minutes après l'injection est non spontanément coagulable, et présente toutes les propriétés déjà signalées pour le sang incoagulable recueilli dans la crise de séro-anaphylaxie et pour le sang de peptone. Comme les peptones, le sérum d'anguille n'agit pas sur le sang *in vitro* ; il ne manifeste son action anticoagulante que s'il est injecté dans les veines du chien. La durée de l'état d'incoagulabilité du sang, la phase d'immunité après retour à l'état normal, etc., sont l'image exacte de ce qui se produit dans l'intoxication peptonique ou dans l'intoxication anaphylactique.

Mosso a signalé encore l'action exercée par ce sérum sur la pression sanguine qui est abaissée (après une phase primitive d'ascension correspondant à la période de convulsions et pro-

voquée peut-être par ces convulsions). On a signalé, d'autre part (DELEZENNE, *Arch. de physiologie*, 1898, p. 508) l'hypo-leucocytose produite rapidement par son injection dans les veines du chien.

Bref, et sans chercher à pousser plus loin le parallèle, nous pouvons dire que l'intoxication par le sérum d'anguille revêt les caractères généraux de l'intoxication séro-anaphylactique, de l'intoxication peptonique, et de l'intoxication par extraits de tissus, en un mot des intoxications protéiques définies comme ci-dessus.

Mosso est d'ailleurs arrivé à cette conclusion, et c'est là un point sur lequel j'insisterai, que la substance toxique du sérum d'anguille est représentée par sa sérumalbumine, qu'il appelle, pour rappeler son origine et ses caractères toxicologiques, l'*Ichtyotoxine*. La substance toxique du sérum d'anguille en effet est une substance colloïde, car elle ne passe pas à travers le dialyseur : ce n'est donc ni un sel, ni une peptone; elle est précipitée par l'alcool à 90 pour 100; elle est détruite par la chaleur à 70° et au-dessus; elle est détruite par la digestion peptique *in vitro*; elle est détruite dans l'estomac *in vivo*. Si on sépare par les agents ordinaires de précipitation (sulfate de magnésie, etc.) les albumines des globulines du sérum, on constate que les globulines ne sont pas toxiques, tandis que les albumines le sont. Il est donc vraisemblable que l'ichtyotoxine est la sérumalbumine elle-même : cette sérumalbumine en effet est coagulée vers 70°, température à laquelle est détruite l'ichtyotoxine; elle est précipitée par l'alcool comme l'ichtyotoxine; elle est digérée, donc détruite, soit par le suc gastrique, soit dans l'estomac comme l'ichtyotoxine; elle est indialysable comme l'ichtyotoxine.

Si l'on prétendait que l'ichtyotoxine est simplement entraînée par le précipité de sérumalbumine, qu'elle souille comme une impureté, je répondrais que cela n'est pas possible, car cette impureté devrait se retrouver dans la sérumglobuline qu'on a tout d'abord précipitée par le sulfate de magnésie avant de précipiter la sérumalbumine; or la sérumglobuline n'est pas toxique. Et ainsi on est amené presque nécessairement à

admettre qu'ichtyotoxine et sérumalbumine ne sont qu'un. Et cette conclusion justifie l'expression d'*intoxication protéique* ou de *protéotoxie*, que j'ai précédemment proposée pour désigner les diverses intoxications que j'étudie présentement.

Toutefois il convient d'ajouter encore quelques renseignements intéressants relatifs à l'intoxication par le sérum d'anguille. De même que, dans l'intoxication par les macérations de tissus, nous avons reconnu un fait nouveau qui lui est propre, l'action coagulante, de même reconnatrons-nous ici trois actions très particulières exercées par le sérum d'anguille et que nous n'avons pas encore reconnues dans les précédentes intoxications.

Le sérum d'anguille exerce sur les muqueuses une *action caustique*. Mosso l'a signalée vaguement. Le sérum d'anguille, de murène, de congre, dit-il dans son mémoire, a un goût spécial : une goutte déposée sur la langue donne un goût salé faible, puis immédiatement après un goût salin, et presque aussitôt une sensation de brûlure. Peut-être, ajoute Mosso, s'agit-il là non d'un goût mais d'une irritation locale. Maglieri (*Ann. d'Igiene*, 7 n° 2, d'après l'analyse donnée par *Jahresb. f. Tierchemie*, 1897, p. 881) note que le sérum d'anguille, à cause de son action irritante et nécrosante est difficile à employer en injection sous-cutanée pour les essais d'immunisation. Pöllot et Rahlson, comme aussi Takashima, ont pu réaliser, chez le lapin et le chat, sinon chez le chien, une conjonctivite intense, en déposant une gouttelette de sérum d'anguille à la surface de l'œil. Notons soigneusement cette action irritante, dont les manifestations sont diverses : nous utiliserons ultérieurement cette donnée.

Le sérum d'anguille exerce une *action hémolytique*, propriété qu'il partage d'ailleurs avec maints autres sérums, mais qu'il possède à un degré particulièrement considérable. Plusieurs auteurs ont signalé l'hémoglobinurie qu'ils ont observée à la suite de l'injection de sérum d'anguille à dose non mortelle dans les veines du chien. Camus et Gley ont étudié avec soin l'hématolyse qui précède l'hémoglobinurie. A la suite de l'injection intraveineuse de sérum d'anguille, le sang extrait

des vaisseaux et qui est incoagulable, comme nous l'avons dit, abandonne, sous l'influence de la centrifugation, un plasma coloré en rouge par l'hémoglobine qui a quitté les globules rouges. La même action hémolytique s'exerce d'ailleurs *in vitro*, quand on ajoute au sang extrait des vaisseaux un peu de sérum d'anguilles.

Enfin Héricourt et Richet (*C. R. Soc. biologie*, 1898, p. 137) ont reconnu dans le cours d'expériences d'immunisation de chiens contre l'action toxique du sérum d'anguille, que des animaux ayant reçu en quelques mois, en 3 ou 4 doses, de 3 à 4 centimètres cubes de sérum d'anguille sous la peau, et qui n'avaient pas présenté d'accidents immédiats, moururent tardivement, victimes d'une *cachexie progressive*.

En résumé, le sérum d'anguille détermine chez le chien les symptômes fondamentaux de l'intoxication protéique, mais le tableau est complété par l'adjonction de divers symptômes que nous n'avions pas trouvés dans les intoxications protéiques primitivement examinées.

Nous ne croyons pas devoir séparer ces différentes intoxications; nous nous contenterons de noter que les symptômes sont plus ou moins complexes, et nous traduirons ce fait en disant que, parmi les *protéotoxies*, il en est qui sont *frustes* à un degré plus ou moins marqué.

CHAPITRE VII

LES INTOXICATIONS PROTÉIQUES OU PROTÉOTOXIES DU LAPIN

SOMMAIRE. — Nécessité de généraliser la notion de protéotoxies. Non-toxicité des peptones pour le lapin. Action toxique des extraits d'organes chez le lapin; action coagulante des nucléoprotéides. Accidents produits chez le lapin par les sérums toxiques.

Nous avons établi précédemment que la symptomatologie de la crise de séro-anaphylaxie ou d'ovo-anaphylaxie du chien ne diffère pas de la symptomatologie des intoxications que nous avons désignées sous le nom d'intoxications protéiques : tout au plus, trouve-t-on dans celles-ci quelques symptômes supplémentaires dans le cas de telle ou telle intoxication particulière, qui ne se rencontre pas dans la symptomatologie de la séro-anaphylaxie; mais les phénomènes fondamentaux, chute de pression, incoagulabilité du sang, hypoleucocytose, se retrouvent partout.

Il est nécessaire de tenter au moins un commencement de généralisation, et de rechercher si cette conclusion peut s'appliquer au cas où l'animal d'expérience n'est pas le chien, au cas, par exemple, où l'animal d'expérience est le lapin. J'ai indiqué au chapitre 3 les phénomènes essentiels de la crise d'anaphylaxie du lapin; j'ai noté les accidents locaux qu'il présente, j'ai signalé sommairement la cachexie tardive des anaphylactisés. Retrouve-t-on ces mêmes phénomènes dans les intoxications protéiques du lapin? On songera évidemment, pour répondre à cette question, à injecter dans les veines du lapin les diverses

substances dont on a déjà étudié l'action chez le chien, c'est-à-dire les protéoses et peptones, les extraits de tissus, les sérums toxiques.

Mais voici que *les injections intraveineuses de peptones pratiquées chez le lapin, ne sont pas toxiques*, ou tout au moins ne sont pas toxiques aux doses où elles le sont chez le chien.

C'est Fano (*Arch. f. Physiologie*, 1881, p. 277) qui remarque tout d'abord que, chez le lapin, l'injection intraveineuse de peptone est tout à fait inoffensive: le sang coagule normalement. la chute de pression ne se produit pas, la somnolence ne s'observe pas. C'est ce que j'ai constaté moi-même à maintes reprises, en injectant dans les veines de lapins de 2 kilogrammes 10 à 15 centigrammes de peptone de Witte (*Arch. internationales de physiologie*, vol. 7, fasc. 4, p. 494, 1919).

Il convient de signaler les résultats d'expériences dans lesquelles on a injecté, chez le lapin, des doses considérables de peptone, des doses 50 à 100 fois supérieures à celles qui provoquent chez le chien de façon très nette les phénomènes de l'intoxication peptonique. C'est ainsi que Nolf a constaté (*Arch. internat. de physiologie* vol. 3, p. 218) qu'on obtient quelquefois chez le lapin, une chute de la pression sanguine en injectant dans ses vaisseaux 1 gramme de peptone de Witte par kilogr. (on sait qu'un tel résultat est obtenu, chez le chien, par injection de 1 centigramme par kilogr.). A cette même dose considérable, la peptone détermine, chez le lapin, une hypoleucocytose indiscutable.

Peu importe d'ailleurs. Nous constatons ici ce fait remarquable qu'*une substance déterminée peut être toxique pour un animal d'une espèce donnée et être inoffensive pour un animal d'une autre espèce*, ou tout au moins considérablement moins toxique. Et ce résultat nous impose la nécessité absolue, dans toutes ces recherches de toxicologie, de *tenir compte, de la façon la plus stricte, de l'espèce animale*. Dans toute question de toxicologie, en particulier quand il s'agit des intoxications protéiques, *deux éléments* interviennent toujours: *la substance toxique et l'organisme intoxiqué*. C'est là une notion fondamentale, et que pourtant de nombreux physiologistes, et non des moindres, semblent avoir oubliée dans leurs études sur l'anaphylaxie, en généralisant hâtivement des faits observés uniquement sur des animaux d'une seule espèce.

D'après Albertoni, le lapin est insensible à l'action de la

peptone; d'après Delezéne, la chèvre et l'âne le sont également; d'après Grosjean, le chat est sensible à son action comme le chien.

Si l'on se proposait d'établir, pour le lapin, un parallèle entre l'intoxication séro-anaphylactique et l'intoxication peptonique, il faudrait donc injecter dans les veines de l'animal de formidables doses de peptone; mais souvent, dans ces cas (injection intraveineuse de 1 gr. 5 de peptone par kilogr.), on détermine presque instantanément la mort (Gley, *C. R. Soc. biologie* 1896, p. 658). Aussi ne trouve-t-on pas dans la littérature scientifique les éléments nécessaires à l'établissement du parallèle.

Il en est autrement en ce qui concerne les *extraits d'organes*. L'injection intraveineuse d'un extrait d'organes, chez le lapin, détermine des accidents divers, parmi lesquels on peut noter une chute de la pression artérielle, une accélération respiratoire, une diminution de la coagulabilité du sang, tous phénomènes qui sont parmi les plus constants de la réaction générale d'anaphylaxie.

TEMPS	PRESSION CAROTIDIENNE					RYTHME RESPIRATOIRE				
	a	b	c	d	e	a	b	c	d	e
	Avant l'injection . . .	94	98	100	102	110	70	50	60	60
1 minute après . . .	94	96	92	64	68	75	65	60	75	250
2 — — — . . .	88	84	80	62	60	80	75	80	120	100
3 — — — . . .	60	76	78	60	—	90	80	90	90	100
4 — — — . . .	64	68	80	62	70	85	85	75	70	100
6 — — — . . .	78	72	86	66	76	75	60	70	60	70
8 — — — . . .	80	76	88	68	84	60	50	60	60	65
10 — — — . . .	84	80	84	70	86	60	50	60	60	65
12 — — — . . .	86	82	82	72	88	60	50	60	60	65
15 — — — . . .	88	86	86	72	92	60	50	60	60	65
	PREMIERS FLOCONS FIBRINEUX					COAGULATION TOTALE				
	a	b	c	d	e	a	c	d	e	
Durée de la coagulation du sang (en min.) . .	32	35	60	30	27	40	45	—	40	33

Expériences 140 à 144.

Des reins de lapin ont été malaxés sous courant d'eau, pour enlever le sang qu'ils contenaient, puis coupés en petits fragments et broyés; la macération était faite dans l'eau salée à 1 pour 100 pendant 24 heures à 15°, puis le liquide était décanté et centrifugé; finalement, quelques centimètres cubes de ce liquide ont été injectés dans les veines d'un lapin.

La pression a présenté, presque aussitôt après l'injection, une chute notable, avec atténuation très marquée des oscillations cardiaques, mais ce phénomène fut de courte durée. La respiration a présenté en même temps une accélération, modérée en général et temporaire. Le sang est devenu moins coagulable.

Le tableau ci-contre (p. 114) renferme des résultats numériques, correspondant à 5 essais pratiqués chez 5 lapins.

Le sang d'un lapin normal recueilli suivant la technique adoptée ici coagule en 15 minutes environ, après avoir présenté ses premiers flocons de fibrine 10 à 12 minutes après la prise (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 9, fasc. 2, p. 167-1920).

Je n'ai pas observé, dans ces expériences, l'expulsion d'abondants bols fécaux, comme dans la crise de séro-anaphylaxie; je n'ai pas observé la cachexie notée à la suite des injections intraveineuses de sérum de cheval chez les lapins anaphylactisés; et enfin je n'ai pas produit de lésions locales en pratiquant l'injection de l'extrait d'organes sous la peau de lapins neufs, de sorte que les accidents ici engendrés sont moins nombreux qu'en séro-anaphylaxie. Mais j'ai aussi constaté que les injections de sérum de cheval faites sur des animaux faiblement anaphylactisés, c'est-à-dire, par exemple, ayant reçu une seule injection préparatoire, et examinés 8 à 9 jours après cette injection, ne déterminent qu'une partie des symptômes notés dans la crise typique de séro-anaphylaxie, et précisément ceux-là mêmes que l'on trouve dans le cas d'injections d'extraits d'organes.

On peut donc conclure que les accidents d'intoxication par extraits de tissus, tels qu'ils se sont manifestés dans les expériences que j'ai résumées ci-dessus, sont les mêmes que ceux qui se produisent dans les cas de légère séro-anaphylaxie.

Nous pouvons d'ailleurs retrouver ici un symptôme qui ne se présente jamais dans la réaction séro-anaphylactique et qu'on a depuis longtemps déjà observé dans l'intoxication par extraits d'organes, la coagulation intravasculaire. Les études auxquelles nous nous reportons ont été faites soit avec des extraits d'organes, soit avec certaines protéines retirées de ces extraits,

et qui, d'après leurs propriétés et modes d'obtention, sont des nucléoprotéides.

Wooldrige (Die Gerinnung des Blutes, 1891) fait une macération de thymus de veau dans l'eau chloroformée pendant 24 à 36 heures, sépare par centrifugation la liqueur du résidu et traite la liqueur par l'acide acétique. Le précipité est lavé à l'eau acétique, puis redissous dans une solution de chlorure de sodium à 1 p. 100, additionnée de quelques gouttes d'une solution étendue de carbonate de soude : on obtient ainsi une liqueur opalescente. Si on fait arriver le sang de l'artère d'un lapin dans cette liqueur, il coagule presque instantanément. Si on injecte cette liqueur dans les veines d'un lapin, l'animal meurt en une minute à une minute et demie et on constate à l'autopsie de volumineux caillots dans tout le système vasculaire.

Halliburton et Brodie (J. of physiology, vol. 17, p. 135) vérifient ces résultats. Injectant dans les veines du lapin des solutions de nucléoprotéides, extraites de macérations de tissus et convenablement purifiées, ils notent très rapidement un arrêt respiratoire, quelques mouvements convulsifs, et, à l'autopsie, ils trouvent des caillots dans les veines (exceptionnellement dans les artères) et plus spécialement dans l'oreillette droite, dans la veine cave inférieure, dans les veines caves supérieures et dans les veines sous-clavières, dans la veine porte.

Pekelharig enfin (*Ueber die Bedeutung der Kalksalze für die Gerinnung des Blutes, 1891*) vérifie que les nucléoprotéides qu'on peut extraire du thymus, du testicule, etc., ont la propriété, en injection intraveineuse, de provoquer des coagulations très facilement chez le lapin. Les résultats sont d'ailleurs assez variables, suivant la nature de la nucléoprotéide injectée et suivant sa quantité : tantôt il y a des thromboses plus ou moins généralisées, tantôt il n'y en a pas, et, dans ce dernier cas, le sang recueilli ne coagule que tardivement.

Ainsi donc les extraits d'organes (car on obtient les mêmes résultats avec les extraits qu'avec les nucléoprotéides qu'on en peut retirer) et les nucléoprotéides déterminent, chez le lapin, des

accidents qui rappellent très exactement les accidents essentiels notés dans la réaction générale de séro-anaphylaxie, et, dans des conditions convenables, des accidents complémentaires, au premier rang desquels il faut placer la coagulation intravasculaire. La brusquerie de celle-ci, lorsqu'elle se produit, ne permet pas, du reste, aux symptômes normaux de l'intoxication de se développer; la mort foudroyante masque la crise de protéotoxie.

— *Les sérums toxiques* enfin engendrent encore les mêmes accidents essentiels.

De nombreux sérums produisent des accidents, chez le lapin, quand ils sont injectés dans les veines : tels sont les sérums de chat, de chien, de bœuf, de veau, de mouton, de poule, etc. Le sérum de cheval ne produit pas d'accidents, même quand il est injecté à dose considérable, comme je l'ai antérieurement noté.

Les symptômes d'intoxication sont les mêmes, quel que soit le sérum injecté, à l'intensité près. *Otto Weiss (Pfl. Arch., vol. 63, p. 215)* signale l'accélération du rythme respiratoire, la diminution de la quantité d'urine produite, des mouvements convulsifs, une augmentation du péristaltisme intestinal, l'expulsion de matières fécales et d'urine, le retard de coagulation du sang, etc. *Gasbarrini* (d'après *Jahresb. f. Tierchemie 1908, p. 219*) note l'hypoleucocytose précoce et l'hyperleucocytose tardive.

Le sérum d'anguille, dont l'extrême toxicité pour le chien a été antérieurement indiquée, est également très toxique pour le lapin. Les phénomènes sont les mêmes encore que ceux qui sont observés après injection de tous les sérums toxiques. En particulier, *Serin et Gaillardot* (*C. R. Soc. biologie 1910, p. 22*) insistent sur la polypnée qu'ils engendrent et montrent comment cette polypnée a pour conséquence une diminution considérable du poids de l'animal (souvent plus de 40 p. 100 du poids), du fait de l'évaporation surabondante d'eau au niveau des premières voies respiratoires. — Le sérum d'anguille possède d'ailleurs, pour le lapin comme pour le chien, un remarquable pouvoir hématolytique, qui se traduit, chez les animaux

survivant à l'injection, par une hémoglobinurie plus ou moins considérable. Cette action hémolytique représente un phénomène supplémentaire, qui ne se trouve pas dans la symptomatologie de la séro-anaphylaxie.

De cette revue rapide, on peut tirer cette conclusion qu'il y a, pour le lapin, comme pour le chien, une symptomatologie protéotoxique, dont on retrouve les éléments essentiels dans la réaction générale d'anaphylaxie, dans l'intoxication par les extraits d'organes et par les nucléoprotéides, dans l'intoxication par les sérums toxiques.

CHAPITRE VIII

LES ENVENIMATIONS SIMPLES

SOMMAIRE. — Venin de Crotalus adamanteus; conséquences de l'injection intraveineuse chez le lapin : chute de pression, accélération respiratoire, retard de coagulation du sang. Rapprochement de la crise séro-anaphylactique et de la crise d'intoxication par le venin de Crotalus adamanteus. De la mort foudroyante par injection intraveineuse de ce venin. De la dépression tardive conduisant à la mort et de sa signification. Le venin de Crotalus adamanteus est un agent protéotoxique.

Venin de Daboia (Vipera Russellii). Action coagulante in vivo; injections fractionnées; faits protéotoxiques. Action coagulante in vitro; analyse de cette action et comparaison avec l'action équivalente des extraits d'organes. Rappel des notions acquises sur l'action exercée par les venins sur la coagulabilité du sang chez le chien. Action hémolytique du venin de Daboia.

Venin de Vipera aspis et venin d'abeille.

De nombreuses observations d'envenimations ont été faites chez l'homme et chez les animaux, et l'on a décrit avec soin les symptômes cliniques de la maladie qui succède à la morsure de serpents venimeux.

Un certain nombre d'expériences ont été faites sur les phénomènes déterminés chez le chien par l'injection intraveineuse ou sous-cutanée de venins, notamment des expériences sur les modifications de la coagulabilité du sang. J'ai fait moi-même une longue série de recherches sur les envenimations du lapin, et je les exposerai tout d'abord, parce qu'elles sont plus complètes et plus méthodiques que celles qui ont été faites par ailleurs.

Les envenimations, en général, sont des intoxications protéiques, ou comportent un élément d'intoxication protéique à côté d'un ou de plusieurs autres éléments toxicologiques. Toutes les envenimations présentent, en effet, la symptomatologie protéotoxique complète ou partielle, intense ou atténuée, évidente ou masquée; mais, dans tous les cas, il est possible de la reconnaître, en recourant, s'il le faut, à des artifices divers.

J'étudierai d'abord les venins qui semblent être exclusivement protéotoxiques, et qui déterminent ce que j'appellerai des *envenimations simples*, et ensuite les venins qui possèdent des propriétés toxiques diverses ajoutées à la propriété protéotoxique, et qui déterminent ce que j'appellerai les *envenimations mixtes*.

Tous les venins, que j'ai utilisés pour mes recherches, étaient en réalité les résidus secs de venins obtenus soit en faisant mordre par le serpent vivant un verre de montre ou une capsule de porcelaine, dans la cavité desquels il déversait son venin, soit en disséquant, sur le serpent mort, les glandes venimeuses et en exprimant leur sécrétion. La dessiccation était faite à une température non supérieure à 40°.

Quand je parlerai de solution de venin à 1 pour 1000, il faudra comprendre une solution contenant 1 gramme de résidu sec de venin par litre, ou 1 milligramme de résidu sec de venin par centimètre cube.

— Le premier venin dont il convient d'étudier l'action est celui de *Crotalus adamanteus*.

Si on injecte dans les veines du lapin 1 milligramme de venin de *Crotalus adamanteus* dissous dans 1 centimètre cube d'eau salée à 1 p. 100, l'animal présente, de 30 à 60 secondes après l'injection, un malaise évident : il se couche sur le flanc; sa respiration est accélérée, parfois même polypnéique. Ces phénomènes sont d'ailleurs temporaires : le lapin reprend son apparence normale 1/4 d'heure ou 1/2 heure après l'injection et survit sans présenter d'accidents tardifs.

L'analyse physiologique a permis de reconnaître la production d'une chute importante de la pression artérielle, débutant environ 1/2 minute après l'injection, amenant la pression aux 2/3 et quelquefois même à la moitié de sa valeur normale, et disparaissant progressivement. En même temps,

le rythme respiratoire est fortement accéléré. Le sang extrait des vaisseaux ne coagule plus que très tardivement (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 11, fasc. 3, p. 286-1912).

Expériences 145 et 146.

Deux lapins A et B reçoivent chacun en injection intraveineuse 1 centimètre cube d'une solution de venin de *Crotalus adamanteus* à 1 pour 1.000 dans l'eau salée à 1 p. 100.

Le tableau suivant contient les valeurs de la pression artérielle et du rythme respiratoire à la suite de l'injection.

TEMPS	LAPIN A		LAPIN B	
	Press. art. (en mm.)	Ryth. resp.	Press. art. (en mm.)	Ryth. resp.
Avant l'injection.	107	66	106	80
1/2 min. ap. —	71	80	84	80
1 — —	59	92	79	220
2 — —	55	105	65	220
3 — —	56	120	53	220
4 — —	59	132	62	220
5 — —	57	180	65	220
6 — —	59	200	72	200
8 — —	58	220	79	180
10 — —	55	200	83	160
12 — —	61	150	87	140
15 — —	61	90	—	—
18 — —	67	75	—	—
21 — —	68	60	—	—
24 — —	75	60	—	—

Le sang du lapin B, recueilli 15 minutes après l'injection a présenté ses premiers filaments fibrineux 30 minutes et a coagulé en bloc 40 à 45 minutes après la prise, donc avec retard.

Le lapin A, détaché de l'appareil 30 minutes après l'injection, présente à ce moment une démarche un peu irrégulière, et se couche volontiers sur le flanc. Le lendemain et les jours suivants, il est en parfaite santé; il survit sans accidents.

Il n'y a pas eu expulsion de bords fécaux.

Avec des doses plus fortes, ces mêmes phénomènes se produisent, augmentés en intensité et en durée, au moins en ce qui concerne la chute de pression et la diminution de la coagulabilité du sang, car les modifications respiratoires ne semblent pas s'aggraver à mesure qu'augmente la dose de venin injectée.

Expériences 147 et 148.

Deux lapins C et D, pesant respectivement 2.200 et 2.000 grammes

reçoivent en injection intraveineuse, le lapin C, 3 milligrammes, et le lapin D, 4 milligrammes de venin de *Crotalus adamanteus* dissous respectivement dans 3 et 4 centimètres cubes d'eau salée à 1 pour 100.

Voici, sous forme de tableau les conséquences circulatoires et respiratoires de ces injections.

TEMPS	LAPIN C (3 mgr. de venin).		LAPIN D (4 mgr. de venin).	
	Press. art. (en mm.)	Ryth. resp.	Press. art. (en mm.)	Ryth. resp.
Avant l'injection.	109	66	119	60
1/2 min. après l'inj.	74	90	101	—
1 — —	46	100	82	80
2 — —	44	100	40	120
3 — —	43	100	31	150
4 — —	38	150	21	150
5 — —	32	180	16	120
6 — —	28	180	13	100
8 — —	25	175	13	85
10 — —	22	75	13	80
15 — —	28	75	18	75
20 — —	42	80	34	75
25 — —	60	75	32	75
30 — —	71	65	35	70
35 — —	72	60	43	70
40 — —	72	—	38	65
50 — —	74	—	38	60
60 — —	77	50	42	60
70 — —	80	45	51	55
80 — —	80	45	54	50
90 — —	81	40	60	50
100 — —	82	40	67	50

Le sang extrait de la carotide du lapin C, 20 minutes après l'injection (prise de 4 centimètres cubes environ), coagule très tardivement : les premiers flocons fibrineux ne se sont montrés que 1 heure 1/2 après la prise, et la coagulation massive n'a été réalisée que 2 heures 1/2 après la prise.

Les deux lapins C et D étaient en parfaite santé le lendemain de l'essai et les jours suivants.

Les crises que je viens de décrire n'ont-elles pas de frappantes analogies avec la crise séro-anaphylactique antérieurement décrite? Même chute de pression avec ses caractères de brusquerie et d'intensité, même accélération respiratoire, confinant parfois à la polypnée, même diminution de coagulabilité du sang, même caractère temporaire de la crise avec retour rapide à l'état normal. Sans doute, il n'y a pas identité : la

crise séro-anaphylactique comporte presque toujours (il y a pourtant des exceptions) une exagération du péristaltisme intestinal; la crise d'intoxication par le venin de *Crotalus adamanteus* ne présente pas ce phénomène, au moins dans les conditions des expériences ci-dessus notées; la crise séro-anaphylactique, au moins chez les lapins fortement préparés, est suivie, à quelques jours de distance, du développement d'une cachexie progressive, que je n'ai pas observée à la suite d'injection intraveineuse de venin de *Crotalus adamanteus*, aux doses égales ou inférieures à 4 milligrammes, les seules qui soient compatibles avec la survie.

Dans l'intoxication par le venin de *Crotalus adamanteus*, nous retrouvons les faits essentiels de l'intoxication protéotoxique ou séro-anaphylactique, et cela suffit pour que nous la rangions dans le groupe des intoxications protéiques ou protéotoxiques. Les différences accessoires, portant sur des faits secondaires, ne retiendront pas outre mesure notre attention. Nous n'avons pas séparé la séro-anaphylaxie de la gélatino-anaphylaxie parce que certains phénomènes de la première ne se présentent pas dans la seconde; nous nous sommes contentés de reconnaître, dans l'une et dans l'autre, certains faits fondamentaux, certaines modalités semblables d'intoxication; nous ferons de même présentement et nous concluons: *l'envenimation par le venin de Crotalus adamanteus revêt les caractères d'une intoxication protéique.*

Cette conception, ce rapprochement se trouvent encore justifiés par les faits suivants :

Expériences 149 et 150.

Un lapin a été anaphylactisé par 6 injections sous-cutanées de 5 centimètres cubes de sérum de cheval, pratiquées tous les 7 jours, la dernière injection préparatoire étant faite 10 jours avant l'essai. J'injecte dans la veine de l'oreille 5 centimètres cubes de sérum de cheval. La pression artérielle est de 115 millimètres de mercure; elle commence à tomber 50 secondes après l'injection, se fixe quelques instants à 62 millimètres, puis continue à baisser pour atteindre le zéro 3 minutes et demi après l'injection. La respiration a pris le rythme polypnéique, atteignant 100, une minute après l'injection, puis 180 et 220 respectivement 1 minute et demi et 2 minutes après l'injection. A la fin de la deuxième minute, il se produit une agitation violente, puis quelques grandes respirations dyspnéiques au moment où la pression tombe à zéro.

Un lapin reçoit dans la veine de l'oreille 5 milligrammes de venin de

Crotalus adamanteus. Brusquement, une demi-minute après l'injection, la pression tombe à 55 millimètres de mercure (elle était de 92 millimètres au moment de l'injection), puis elle diminue progressivement pour tomber à zéro 4 minutes après l'injection. La respiration s'est accélérée pendant quelques instants, 1 minute et demie après l'injection. A partir de la fin de la deuxième minute, il s'est produit une agitation convulsive violente et une dyspnée profonde.

Avec des doses de venin de *Crotalus adamanteus* plus fortes que celles que nous avons employées ci-dessus, on peut provoquer la mort foudroyante du lapin, comme on l'a provoquée en séro-anaphylaxie, en injectant du sérum de cheval dans les veines de lapins très fortement anaphylactisés. L'analyse physiologique des faits qui précèdent la mort dans les deux cas nous révèle leur complète identité.

Et nous pouvons encore conclure à la similitude des accidents d'intoxication séro-anaphylactique et des accidents d'intoxication par venin de *Crotalus adamanteus*.

J'ajouterai que l'injection sous-cutanée du venin de *Crotalus adamanteus*, en solution plus concentrée que celle dont je me suis servi dans mes expériences d'injection intraveineuse, en solution à 10 p. 100 par exemple, détermine des lésions locales analogues aux lésions locales engendrées chez le lapin séro-anaphylactisé par injection sous-cutanée du sérum de cheval.

Pourtant une différence se présente entre les deux intoxications séro-anaphylactique et crotalique, et qui mérite de fixer notre attention, parce que nous y reviendrons fréquemment dans le cours de ces études d'envenimation.

Dans mes recherches de séro-anaphylaxie, j'ai parfois provoqué la mort foudroyante, j'entends par là la mort réalisée en 3 à 4 minutes après l'injection ; mais, quand le lapin a survécu 5 minutes à l'injection, le retour à la santé s'est toujours produit après une période d'accidents, plus ou moins longue sans doute, mais qui n'a pas dépassé 2 heures. Il en est parfois autrement dans les cas d'intoxication par venin de *Crotalus adamanteus* : pour des doses de 4 milligrammes par exemple, qui ne provoquent généralement pas la mort foudroyante, la pression s'abaisse considérablement, mais, contrairement à ce qui se passe chez le lapin dont la crise n'est pas mortelle, elle

ne remonte pas et finit plus ou moins vite par tomber à zéro. On observe ainsi, dans ces conditions, une mort par dépression tardive, que je n'ai pas signalée ci-dessus en séro-anaphylaxie (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 11, fasc. 3, p. 288, 1912).

Expériences 151 et 152.

Deux lapins E et F, pesant respectivement 1.655 et 1.740 grammes, reçoivent en injection intraveineuse, chacun 4 milligrammes de venin de *Crotalus adamanteus*, dissous dans 4 centimètres cubes d'eau salée à 1 p. 100.

Voici sous forme de tableau les résultats obtenus :

TEMPS	LAPIN E		LAPIN F	
	Press. art. (en mm.)	Ryth. resp.	Press. art. (en mm.)	Ryth. resp.
Avant l'injection.	91	50	111	40
1/2 min. ap. —	73	90	70	50
1 — —	53	100	48	52
2 — —	24	100	46	55
3 — —	24	85	36	60
4 — —	26	85	29	45
5 — —	29	83	24	40
6 — —	36	80	21	40
8 — —	31	75	22	40
10 — —	24	70	25	40
12 — —	28	70	26	40
15 — —	29	65	29	40
20 — —	28	60	36	40
25 — —	31	60	38	36
30 — —	23	40	34	36
40 — —	12	dyspnée	30	33
50 — —	00	—	28	32
60 — —	—	—	24	32
70 — —	—	—	14	dyspnée
75 — —	—	—	00	—

En injectant le venin à doses fractionnées, on peut éviter la mort foudroyante, mais non pas la mort tardive par dépression progressive, ainsi qu'il résulte de l'expérience suivante (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 11, fasc. 3, p. 289, 1912).

Expérience 153.

Un lapin de 2 kilogr. a reçu de 5 minutes en 5 minutes 16 injections de venin de *Crotalus adamanteus*, chacune des 8 premières contenant 1/4 milligramme de venin, chacune des 8 dernières en contenant 1/2 milligramme, la quantité totale injectée étant ainsi de 6 milligrammes.

TEMPS	NUMÉRO DE L'INJECTION	PRESSION ARTÉR. AU MOMENT DE L'INJECT. (EN MM.)	DÉPRESSION CONSÉCUTIVE A L'INJECT. (EN MM.)
Au début.	1	120	19
5 minutes	2	112	23
10 —	3	108	18
15 —	4	104	29
20 —	5	99	15
25 —	6	96	14
30 —	7	103	13
35 —	8	102	13
40 —	9	101	22
45 —	10	90	16
50 —	11	69	19
55 —	12	61	7
60 —	13	51	12
65 —	14	43	8
70 —	15	45	5
75 —	16	34	—
80 —	—	12	—
85 —	—	00	—

Voilà les faits. Quelle est leur signification? La dépression tardive que nous avons reconnue ici est-elle une manifestation d'intoxication protéique (absente de la symptomatologie séro-anaphylactique, dans les conditions tout au moins où nous avons expérimenté, comme l'exagération du péristaltisme intestinal, si nette en séro-anaphylaxie, est absente de la symptomatologie de l'intoxication par venin de *Crotalus adamanteus*), — ou bien cette dépression tardive est-elle la manifestation d'une intoxication surajoutée à l'intoxication protéique et ne rentrant pas dans le cadre des phénomènes protéotoxiques?

Ce problème mérite d'être examiné, car cette dépression tardive, que nous avons observée seulement de façon exceptionnelle, accidentelle même, pourrait-on dire, dans l'intoxication par injection intraveineuse de venin de *Crotalus adamanteus*, est un phénomène fréquent dans plusieurs autres envenimations, ainsi qu'il résultera de la suite de mon exposé.

Je n'ai pas signalé la dépression tardive en séro-anaphylaxie. En injectant dans les veines des lapins séro-anaphylactisés 3 centimètres cubes de sérum de cheval, j'ai obtenu, selon le degré de préparation de l'animal, soit une chute temporaire de la pression, suivie du retour à la pression normale, soit la

mort foudroyante par dépression brusque. En injectant dans les veines de lapins neufs du venin de *Crotalus adamanteus*, j'ai obtenu ces mêmes résultats, à savoir une chute temporaire de la pression suivie du retour à la pression normale pour les faibles doses de venin, ou bien la mort foudroyante par dépression brusque pour les fortes doses. Mais j'ai observé en outre la dépression tardive dans deux circonstances: d'abord quand j'ai injecté une dose convenable de venin, comprise entre les doses faibles et les doses fortes de tout à l'heure, ensuite quand j'ai injecté de fortes doses en les fractionnant. Ne pourrait-on pas chercher à obtenir, en séro-anaphylaxie, cette même dépression tardive (en supposant qu'elle soit manifestation protéotoxique) par les mêmes artifices?

Etant donné qu'on ne connaît pas exactement, avant d'avoir fait l'essai d'anaphylaxie, le degré de préparation de l'animal, non plus que le degré de toxicité du sérum employé, un hasard heureux seul permettrait de tomber exactement sur la dose convenable de sérum à injecter: je n'ai pas fait de tentative dans ce sens. Mais j'ai recherché si, en injectant dans les veines de lapins séro-anaphylactisés du sérum de cheval à plusieurs reprises, à quelques minutes d'intervalle, je n'obtiendrais pas une dépression tardive, équivalente à celle qui s'est présentée dans l'intoxication par le venin de *Crotalus adamanteus*. Et de fait, j'ai pu l'obtenir, ce qui permet de ranger la dépression tardive parmi les phénomènes (au moins parmi les phénomènes secondaires) de l'intoxication protéique.

Expérience 154.

Un lapin de 2.100 grammes a été anaphylactisé par 3 injections de sérum de cheval pratiquées à 2 semaines d'intervalle l'une de l'autre, à raison de 4 centimètres cubes de sérum par injection. Les deux premières, faites sous la peau de l'abdomen, ont eu lieu les 7 et 19 mars; la troisième, faite dans l'épaisseur des muscles des cuisses, a eu lieu le 1^{er} avril. Il s'est produit à la suite de cette dernière de graves lésions locales, musculaires et cutanées: le 18 avril, la peau de la région fessière est tombée; les muscles sous-jacents sont dénudés et altérés; mais le lapin est dans un état général satisfaisant.

Tout étant disposé pour inscrire la pression artérielle et la respiration, j'injecte du sérum de cheval dans les veines du lapin, à savoir tout d'abord 5 centimètres cubes de sérum dilué à 10 p. 100 (par addition de 9 volumes d'eau salée à 1 volume de sérum), puis, à la minute 25, j'injecte 5 centimètres cubes de sérum dilué à 20 p. 100; à la minute 50,

troisième injection de 5 centimètres cubes de sérum dilué à 40 p. 100; à la minute 65, quatrième injection de 5 centimètres cubes de sérum non dilué; à la minute 85 enfin, je renouvelle cette dernière injection.

Le tableau suivant renferme les résultats numériques de cette expérience.

TEMPS (EN MINUTES)	PRESSIION ARTÉR. (EN MM.)	TEMPS (EN MIN., suite)	PRESSIION ARTÉR. (EN MM.)
Avant l'injection	106	35 min. ap. l'inj. . . .	66
1/2 min. ap. l'inj. . . .	106	40 — — — — —	65
1 — — — — —	106	45 — — — — —	64
1 1/2 — — — — —	68	50 — — — — — 3 ^e inj.	64
2 — — — — —	26	51 — — — — —	60
2 1/2 — — — — —	45	52 — — — — —	54
3 — — — — —	45	53 — — — — —	48
4 — — — — —	37	54 — — — — —	50
5 — — — — —	37	56 — — — — —	55
6 — — — — —	43	58 — — — — —	55
8 — — — — —	49	60 — — — — —	53
10 — — — — —	59	65 — — — — — 4 ^e inj.	54
12 — — — — —	68	66 — — — — —	45
15 — — — — —	73	67 — — — — —	43
20 — — — — —	75	68 — — — — —	43
25 — — — — — 2 ^e inj.	75	70 — — — — —	45
25 1/2 — — — — —	71	75 — — — — —	42
26 — — — — —	64	80 — — — — —	40
26 1/2 — — — — —	56	85 — — — — — 5 ^e inj.	41
27 — — — — —	53	86 — — — — —	36
28 — — — — —	52	87 — — — — —	14
29 — — — — —	53	88 — — — — —	00
30 — — — — —	56	94 — — — — — arrêt	
32 — — — — —	62	total du cœur.	

Comme on en peut juger par ces résultats, chaque injection fait tomber la pression, la chute s'atténuant du reste d'une injection à la suivante; la pression remonte d'ailleurs sans jamais atteindre la valeur qu'elle avait avant la dernière injection pratiquée. Finalement la pression tombe assez brusquement à zéro pendant que l'animal est secoué de violentes convulsions, exécute des inspirations dyspnéiques profondes et pousse quelques cris aigus. La résolution musculaire étant réalisée au moment où la pression tombe à zéro, le cœur continue à battre faiblement, sans efficacité circulatoire du reste, pendant 5 à 6 minutes.

On ne peut pas ne pas rapprocher ces phénomènes de ceux qui ont été observés chez le lapin auquel on a fait une série d'injections successives de venin de *Crotalus adamanteus*.

La dépression tardive se présentant dans le tableau de la réaction de séro-anaphylaxie, quand on provoque celle-ci par des injections fractionnées de sérum, on peut la considérer comme un fait d'intoxication protéique.

De tout ce qui précède, nous pouvons tirer cette conclusion que *l'intoxication par venin de Crotalus adamanteus est une intoxication protéique.*

Le venin de *Crotalus atrox* présente les mêmes propriétés protéotoxiques que le venin de *Crotalus adamanteus* : les deux venins ont la même histoire toxicologique.

Examinons maintenant l'action exercée par le *venin de Vipera Russellii* ou *Daboïa* sur le lapin.

Si on injecte dans les veines du lapin 1 milligramme de venin de *Daboïa* en solution dans 1 centimètre cube d'eau salée à 1 p. 100, l'animal présente, quelques instants après l'injection, des convulsions violentes ; sa respiration est profonde et dyspnéique ; il pousse quelques cris aigus et meurt en quelques minutes. L'analyse physiologique révèle une chute considérable de la pression artérielle se produisant quelques instants après l'injection. Tous ces phénomènes ont été notés dans l'observation des lapins ayant reçu une injection intraveineuse de venin de *Crotalus adamanteus* à forte dose (1 milligramme au minimum). Mais, et c'est là ce qui différencie les deux envenimations, on constate à l'autopsie du lapin mort à la suite de l'injection intraveineuse de venin de *Daboïa*, de gros caillots remplissant les gros vaisseaux veineux et les cavités du cœur droit, tandis que le sang est parfaitement liquide dans les vaisseaux du lapin tué par le venin de *Crotalus adamanteus*.

La brusquerie des accidents ne permet pas aux phénomènes ordinaires de l'intoxication protéique de se manifester ici avec cette dose de 1 milligramme de venin chez le lapin. Mais on peut essayer de les apercevoir chez les animaux auxquels on injecte une quantité moindre de venin, ou, mieux encore, chez les animaux auxquels on injecte le venin par doses fractionnées.

En injectant dans les veines du lapin d'abord des doses très faibles de venin de *Daboïa*, des doses insuffisantes pour provoquer la coagulation intravasculaire, puis des doses progres-

sivement croissantes, on peut faire pénétrer dans l'organisme des doses considérables de venin. On reconnaît que le venin de Daboïa, comme le venin de *Crotalus adamanteus*, provoque une chute précoce et temporaire de la pression artérielle, une accélération respiratoire, une incoagulabilité du sang, et finit par déterminer cette mort par dépression tardive, que nous avons notée dans l'intoxication par le venin de *Crotalus adamanteus* (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 11 fasc. 3, p. 297, 1912).

Expérience 155.

Un lapin de 2.050 grammes reçoit du venin de Daboïa en injections intraveineuses à 5 reprises, de 10 en 10 minutes, les quantités injectées étant respectivement 0,2, puis 0,5, puis 1, puis 2 et enfin 4 milligrammes.

TEMPS	PRESS. ARTÉR. (EN MM.)	RYTH. RESP.	REMARQUES
Au moment de la 1 ^{re} injection.	122	32	0,1 mgr. venin
1 minute après l'injection.	117	32	
2 — — — — —	113	32	
5 — — — — —	108	32	0,5 mgr. venin
10 — — — — —	111	40	
11 — — — — —	96	40	
12 — — — — —	90	48	
15 — — — — —	85	48	
20 — — — — —	80	48	1 mgr. venin
21 — — — — —	75	52	
22 — — — — —	74	52	
25 — — — — —	74	45	
30 — — — — —	83	45	2 mgr. venin
31 — — — — —	75	45	
32 — — — — —	71	45	
33 — — — — —	82	55	
40 — — — — —	91	60	
50 — — — — —	102	60	4 mgr. venin
60 — — — — —	101	60	
65 — — — — —	96	70	
70 — — — — —	92	75	
75 — — — — —	90	80	
76 — — — — —	88	75	
77 — — — — —	85	70	
78 — — — — —	80	—	
79 — — — — —	60	—	Agitation Arrêt respirat.
80 — — — — —	00	—	

Il n'y a pas eu expulsion de bols fécaux.

Une petite quantité de sang (environ 4 centimètres cubes) extrait de la carotide à la minute 50 n'a présenté ses premiers flocons fibrineux que 1 heure 1/2 après la prise, et n'a été coagulé en bloc que 2 heures 1/2 après la prise, comme cela se présente dans l'intoxication par venin de *Crotalus adamanteus*.

A l'autopsie, pratiquée quelques minutes après que la pression fut tombée à zéro, on n'a pas trouvé trace de caillots dans les grosses veines ou dans les cavités du cœur droit, malgré que la 5^e injection ait fait pénétrer brusquement 4 milligrammes de venin dans les veines.

Si on fait arriver du sang de lapin sortant directement de l'artère, comparativement dans une solution de venin de Daboïa ou dans l'eau salée à 1 p. 100, le premier mélange coagule presque instantanément, en tous cas beaucoup plus vite que le second. Le venin de Daboïa, qui provoque la coagulation intravasculaire *in vivo*, accélère la coagulation du sang *in vitro*, et il partage cette double propriété avec les extraits d'organes (ou avec les nucléoprotéïdes), ainsi que nous l'avons antérieurement reconnu. Pour traduire ces analogies, nous dirons que le venin de Daboïa est une protéine toxique, type nucléoprotéïde ou encore type extrait d'organes.

Il ne sera pas inutile d'étudier d'un peu plus près cette propriété coagulante *in vitro* du venin de Daboïa.

Sans entrer dans l'inférial fouillis des doctrines relatives au phénomène de coagulation du sang *in vitro*, nous retiendrons les faits suivants :

Il existe des liqueurs fibrinogénées, non spontanément coagulables (telles que les liquides de transsudats péritonéaux et péricardiques du cheval, les liquides d'hydrocèle de l'homme, les solutions chlorurées sodiques de fibrinogène, les plasmas fluorés de sang de chien, de lapin, de cheval, etc.) qui coagulent quand on leur ajoute du sérum sanguin exsudé d'un caillot spontané. On dit que le sérum doit cette propriété à la présence d'un agent appelé jadis fibrineferment, et plus volontiers aujourd'hui thrombine. Toute liqueur ou toute préparation équivalente au sérum à ce point de vue, est considérée comme renfermant de la thrombine.

Il existe d'autres liqueurs fibrinogénées non spontanément coagulables (telles que les plasmas oxalatés et citratés de sangs de cheval, de chien, de lapin, etc.) qui coagulent, comme les précédentes, par addition de thrombine (sérum, par exemple) mais qui peuvent coaguler encore par addition de sels solubles de calcium (ehlorure ou sulfate de calcium, par exemple), les-

quels sont incapables de faire coaguler les liqueurs de la série précédente. On admet que les liqueurs de la seconde série, coagulables par addition de sels de calcium, renferment un élément qui n'est pas de la thrombine (puisque'il ne transforme pas le fibrinogène de ces liqueurs en fibrine), mais qui devient de la thrombine en présence de sels de calcium : on désigne cet élément sous le nom de profibrineferment ou encore de prothrombine.

Nous avons ainsi deux catégories d'agents coagulants *in vitro* : ceux qui sont équivalents à la thrombine et que nous pourrions appeler agents coagulants type thrombiné, et ceux qui sont équivalents aux sels de calcium et que nous pourrions appeler agents coagulants type sels de calcium.

Le venin de Daboïa, agent coagulant, comme nous l'avons démontré, *in vitro*, comme il l'est *in vivo*, rentre-t-il dans l'une ou l'autre de ces catégories d'agents coagulants? Non, et voici pourquoi. Il n'est pas équivalent à la thrombine, car, ajouté aux liqueurs fibrinogénées non spontanément coagulables de la première série (liquides de transsudats, plasmas fluorés, solutions de fibrinogène), il n'en provoque pas la coagulation fibrineuse, comme le ferait la thrombine. Il n'est pas équivalent, aux sels de calcium, car, ajouté aux liqueurs fibrinogénées de la seconde série (plasmas oxalatés et citratés), il n'en provoque pas la coagulation fibrineuse, comme le feraient les sels de calcium. Il n'est d'ailleurs pas équivalent non plus à cette prothrombine dont nous avons admis l'existence dans les liqueurs fibrinogénées de la seconde série (plasmas oxalatés et citratés), et qui fournit de la thrombine en présence des sels de calcium, car si l'on ajoute des sels de calcium au venin de Daboïa, il n'acquiert pas la propriété de faire coaguler les liqueurs fibrinogénées de la première série (liquides de transsudats, plasmas fluorés, solutions de fibrinogène), comme le ferait une liqueur à prothrombine additionnée de sels de calcium.

En tout cela, le venin de Daboïa se comporte comme les extraits d'organes (macérations chlorurées sodiques de poumon, de foie de rein, de muscle, de muqueuse intestinale, etc., de lapin, par exemple). Celles-ci, en effet, ne jouent

pas le rôle de thrombine, ni de prothrombine, ni de sels de calcium, exactement comme le venin de Daboïa ne saurait jouer l'un ou l'autre de ces rôles. Et c'est là une *première analogie* que nous noterons, malgré qu'elle soit *toute négative, entre les extraits d'organes et le venin de Daboïa* (*Arch. internat. de physiologie*, vol 15, fasc. 2, p. 206, 1919).

Nous pouvons poursuivre encore cette étude et confirmer le rapprochement que nous venons de faire. Voici des faits.

Le venin de Daboïa, comme les extraits d'organes, active la coagulation des liqueurs fibrinogénées de la seconde série (plasmas oxalatés et citratés), quand on la provoque par addition de sels de calcium.

Expérience 156.

A 5 centimètres cubes de plasma de sang de cheval oxalaté à 2 p. 1.000, on ajoute quelques gouttes de venin de Daboïa en solution à 1 p. 1.000, puis 1 centimètre cube d'une solution de chlorure de calcium à 1 p. 100. On note le temps nécessaire à la coagulation en bloc. Le tableau suivant donne les résultats :

LIQUEUR FIBRINOGENÉE (en c. c.)	EAU SALÉE (en gouttes)	VENIN DE DABOÏA (en gouttes)	SOLUTION DE CHLORURE DE CALCIUM 1 P 100 (en c. c.)	DURÉE DE COAGULATION
Plasma oxalaté : 5	12	0	1	14 min. 00 sec.
— — 5	11	1	1	3 — 10 —
— — 5	10	2	1	2 — 40 —
— — 5	8		1	2 — 15 —
— — 5	4	8	1	1 — 50 —
— — 5	0	12	1	1 — 25 —

Des expériences faites avec du plasma de sang de cheval citraté à 5 p. 1.000 ont donné des résultats rigoureusement équivalents. Dans l'une d'entre elles, par exemple, le mélange sans venin a coagulé en 50 minutes environ, tandis que les mélanges contenant du venin ont coagulé en 2 à 3 minutes, la coagulation étant d'autant plus précoce que la quantité de venin ajoutée était plus grande.

Expérience 157.

Des organes de lapin ont été rapidement lavés sous courant d'eau, puis hachés et mis à macérer 18 heures à la température du laboratoire

dans une solution d'eau salée à 1 p. 100. A 5 centimètres cubes de plasma de sang de cheval citraté à 5 p. 1.000, on a ajouté 2 centimètres cubes de ces diverses macérations, puis 1 centimètre cube d'une solution de chlorure de calcium à 1 p. 100. En l'absence de macération, la coagulation s'est produite en 9 minutes 30 secondes. Avec les macérations, elle s'est produite en 1 à 3 minutes 1/2, selon la nature de la macération.

Et c'est là une *seconde analogie, positive* cette fois, *entre le venin de Daboïa et les extraits d'organes* (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 15, fasc. 2, p. 218, 1919).

Cette propriété commune du venin de Daboïa et des extraits d'organes peut comporter deux interprétations : ou bien le venin et les extraits d'organes agissent sur la transformation de la prothrombine en thrombine (produite par l'addition de sels de calcium aux plasmas oxalatés ou citratés) en l'accélération ; — ou bien ils agissent sur les transformations subies par le fibrinogène sous l'influence de la thrombine néoformée, en en précipitant l'évolution.

Cette dernière hypothèse doit être éliminée, car le venin de Daboïa et les extraits d'organes n'accélèrent pas la coagulation des liqueurs fibrinogénées, qu'on peut provoquer en leur ajoutant de la thrombine (par exemple, sous forme de sérum sanguin).

Expérience 158.

A 5 centimètres cubes de plasma de sang de cheval oxalaté à 2 p. 1000, on ajoute soit de l'eau salée, soit du venin de Daboïa, soit des extraits d'organes, les mélanges renfermant tous la même quantité de liquide. On ajoute encore à chacun d'eux 5 centimètres cubes de sérum de cheval. A 40° (on a ici chauffé les mélanges à cette température pour accélérer la coagulation, qui tarde trop à se produire à la température du laboratoire), tous les mélanges ont coagulé en 36 minutes, aussi bien ceux qui ne contiennent ni venin de Daboïa, ni extraits d'organes que ceux qui en contiennent.

A ce point de vue, négatif du reste, le venin de Daboïa et les extraits d'organes sont encore rigoureusement équivalents. (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 15, fasc. 2, p. 209, 1919).

Le venin de Daboïa et les extraits d'organes accélèrent la genèse de la thrombine produite par l'action des sels de calcium sur les plasmas oxalatés ou citratés.

C'est là à proprement parler une action favorisante (de la coagulation fibrineuse) ; ce n'est pas à proprement parler une

action coagulante. Comme le venin de Daboïa et les extraits d'organes possèdent une véritable action coagulante et qu'on reconnaît à ce que, injectés dans les vaisseaux sanguins à dose convenable, ils provoquent une thrombose généralisée, on doit admettre que ces deux catégories d'agents exercent sur le sang non coagulé des actions multiples. Mais, et c'est là tout ce qu'il nous faut retenir, ces actions sont toutes communes au venin de Daboïa et aux extraits d'organes.

Nous sommes donc autorisés à considérer le *venin de Daboïa* comme un *venin coagulant type extraits d'organes*, et, comme nous avons dénommé ces extraits d'organes, protéines toxiques, nous sommes autorisés à considérer le *venin de Daboïa* comme *protéotoxique dans l'ensemble de ses manifestations toxiques*.

— Les venins de *Crotalus adamanteus* et de Daboïa partagent avec le sérum d'anguille la propriété d'*hémolyser le sang*. Quand l'expérience est faite chez le lapin, on a avantage à la réaliser *in vitro*, car, aux doses nécessaires pour provoquer l'hématolyse chez le lapin (dont les hématies sont fort résistantes) on déterminerait des accidents mortels foudroyants, ces accidents dont il a été question ci-dessus, et les conséquences physiologiques de l'hématolyse (hémoglobinurie, etc.) ne se manifesteraient pas, faute de temps.

Si, après avoir défibriné du sang de lapin par battage, on en mélange 10 centimètres cubes avec 1 centimètre cube d'une solution chlorurée sodique de venin de *Crotalus adamanteus* ou de venin de Daboïa à 1 p. 1.000, on constate que très rapidement, en quelques minutes tout au plus, le sang a pris l'apparence très caractéristique du sang hémolysé. Si on fait arriver, à l'aide d'un tube de caoutchouc communiquant avec l'artère carotide 10 centimètres cubes de sang de lapin dans un tube contenant 1 centimètre cube d'une solution chlorurée sodique de venin de *Crotalus adamanteus* ou de venin de Daboïa à 1 p. 1.000, on constate qu'après la coagulation presque instantanée qui se produit dans ces conditions, le sérum qui est exsudé du caillot est un liquide rouge, tandis qu'en l'ab-

sence de venin, il est parfaitement incolore : les venins ont provoqué l'hématolyse.

De tous les faits qui viennent d'être exposés, il résulte que *les venins de Crotalus adamanteus et de Daboïa sont équivalents aux protéines toxiques quant à leur action toxicologique.*

— Des études antérieures, faites sur l'action exercée par les venins sur le chien conduisent aux mêmes conclusions. C. J. Martin (*J. of physiology*, vol. 15, p. 380) a noté l'action exercée sur la coagulation du sang chez le chien par le venin de *Pseudechis porphyriaeus*, serpent australien. En injectant dans les veines du chien 2 milligrammes de venin par kilogr. il note une coagulation intravasculaire généralisée (ou à peu près, car elle ne fait défaut que dans les veines pulmonaires et dans les cavités du cœur gauche), le caillot étant particulièrement dense dans les veines originelles de la veine porte. En injectant 1 milligramme de venin par kilogr., on produit d'abord une augmentation de la coagulabilité du sang, puis on reconnaît un peu plus tard le développement de thromboses plus ou moins étendues. Avec les doses faibles, notamment inférieures à 1 milligramme par kilogr., il se produit d'abord une augmentation de la coagulabilité du sang, mais ce phénomène est de courte durée, ne dépassant pas 3 minutes, puis une diminution de la coagulabilité, qui persiste pendant 5 à 6 heures, si l'animal ne succombe pas auparavant du fait de l'intoxication : pendant cette période, le sang présente soit une incoagulabilité absolue, soit un grand retard de coagulation.

La rapidité de l'injection joue un rôle important dans le développement du phénomène. Une coagulation intravasculaire se produit, pour une quantité de venin injectée, d'autant plus facilement que l'injection a été plus rapide et la concentration de la solution plus grande. Pour la même quantité de venin, capable de produire une coagulation intravasculaire, quand elle est injectée rapidement ou en solution concentrée, on n'obtient plus qu'une coagulabilité exagérée, précédant l'incoagulabilité finale, quand l'injection est faite assez lentement et que la solution est assez diluée. Enfin, toujours pour la même quantité de venin, il ne se produit plus qu'une incoagulabilité du sang, ou même tout simplement une diminution de la coagulabilité du sang, si l'injection est faite très lentement, ou si la solution est extrêmement diluée.

Si, une heure ou plus après la première injection faible de venin, on en fait une seconde 10 à 20 fois plus forte que la première, on n'observe plus aucune augmentation de la coagulabilité du sang, de sorte que la première injection pratiquée a conféré une immunité (de courte durée d'ailleurs) contre l'action coagulante du venin.

Le sang rendu incoagulable par injection intraveineuse de venin peut être amené à coaguler soit par addition de thrombine, soit par addition de chlorure de calcium, soit par dilution aqueuse, soit par passage d'acide carbonique.

Les phénomènes provoqués par l'injection de venin dans ces expériences de C. J. Martin sont ainsi identiques à ceux qu'on observe à la suite d'injection de nucléoprotéides et la ressemblance se poursuit jusque dans les détails : les territoires envahis par les thromboses dans les deux cas se superposent ; l'immunité se produit dans les mêmes conditions ;

les propriétés du sang incoagulable sont exactement les mêmes; les moyens de le faire coaguler sont rigoureusement identiques.

Parmi les *envenimations simples*, je placerai encore celle provoquée par le venin de la vipère d'Europe, *Vipera aspis*, dont l'action est absolument équivalente à celle des poisons protéotoxiques.

Le venin de Vipère, injecté dans les veines du lapin, détermine une chute primitive brusque de la pression artérielle, analogue à celle qu'on constate dans les intoxications protéiques et dans la réaction générale de séro-anaphylaxie. Ce venin, injecté dans les veines, augmente la coagulabilité du sang circulant, mais sans en jamais provoquer la coagulation (chez le lapin tout au moins, sur lequel ont été faites mes expériences); à cette coagulabilité augmentée succède d'ailleurs sans retard une coagulabilité très fortement diminuée. En général, à dose faible, le venin de Vipère ne produit pas de changement respiratoire; mais il détermine une accélération modérée du rythme de la respiration quand on emploie de fortes doses. Je n'ai jamais constaté d'exagération du péristaltisme intestinal.

— Le venin d'Abeille enfin rentre dans la même catégorie. Injecté dans les veines du lapin, il détermine une chute précoce de la pression artérielle, une accélération respiratoire, une très importante augmentation du péristaltisme intestinal et une diminution de la coagulabilité du sang. Le fait le plus frappant dans cette envenimation est l'exagération du péristaltisme intestinal

Le venin d'abeille dont je me suis servi était obtenu de la façon suivante : les abeilles étaient saisies sur les fleurs à l'aide d'une pince dont les mors étaient appliqués au niveau des premiers anneaux de l'abdomen; un fragment de papier buvard était présenté au niveau de l'aiguillon, qui, dans ces conditions, faisait toujours saillie au dehors, chargé d'une très fine gouttelette de venin, qu'on enlevait avec le papier buvard; on laissait sécher ce papier à l'air, après avoir recueilli un assez grand nombre de gouttelettes de venin.

Pour en faire une solution, on faisait macérer le papier dans l'eau salée à 1 p. 100, la liqueur était séparée par filtration sur papier.

On peut aussi détacher d'un coup de ciseaux, les derniers anneaux de l'abdomen d'abeille, laisser sécher à l'air, puis broyer ces résidus avec

un peu de poudre de verre en présence d'eau salée à 1 p. 100, et jeter sur un filtre de papier. Ainsi obtient-on une sorte de venin artificiel, comme on prépare un suc pancréatique artificiel.

Expérience 159.

Un lapin de 2 kilogr. reçoit dans la veine de l'oreille 4 centimètres cubes d'une macération obtenue en partant de 4 abdomens d'abeilles.

TEMPS	PR. ART. (en mm.).	R. RESP.	TEMPS (suite).	PR. ART. (en mm.).	R. RESP.
Au début. . .	96	60	6 minutes . .	82	64
1 minute . . .	100	112	8 — . . .	80	64
2 — . . .	101	128	10 — . . .	84	64
3 — . . .	86	120	12 — . . .	90	60
4 — . . .	82	104	15 — . . .	91	60
5 — . . .	80	88	18 — . . .	90	60

Pendant les 18 minutes de l'observation, l'animal a expulsé le nombre énorme de 78 bols fécaux. D'ailleurs, quelques instants après l'injection, on distinguait très nettement, à travers la paroi abdominale, des mouvements intestinaux intenses.

Le sang recueilli à l'aide d'une canule pénétrant dans la carotide, à la fin de l'enregistrement, soit 18 à 20 minutes après l'injection intraveineuse de venin, présente un retard considérable de la coagulation : après 1 heure, il n'y a pas encore trace de dépôts fibrineux; après 2 heures, la coagulation n'est que partielle.

C'est bien là l'image d'une intoxication protéique ou d'une intoxication séro-anaphylactique : chute de pression, modérée d'ailleurs et un peu tardive, accélération respiratoire très nette, mais n'atteignant pas à la polypnée, retard de coagulation du sang, expulsion de nombreux bols fécaux. (*C. R. Soc. de biologie*, 3 mai 1919).

En résumé, les venins dont j'ai fait usage pour les expériences ci-dessus résumées, venins de *Crotalus adamanteus*, venin de *Vipera Russellii*, venin de *Vipera aspis* et venin d'Abeille, se comportent comme des *agents protéotoxiques*. Le tableau des diverses envenimations n'est pas identique à coup sûr, mais toutes ces envenimations rentrent dans le cadre des intoxications protéiques, telles qu'elles nous sont apparues jusqu'ici.

CHAPITRE IX

LES ENVENIMATIONS MIXTES

SOMMAIRE. — *Le venin de Cobra possède des propriétés protéotoxiques. La symptomatologie de la cobraïisation : dyspnée, asphyxie et mort par arrêt du cœur consécutif à l'arrêt de la respiration. L'arrêt respiratoire n'est pas la conséquence de la paralysie du centre respiratoire. Le venin de Cobra est un curare : il agit sur les plaques motrices terminales; il supprime l'excitabilité neuromusculaire, mais respecte l'excitabilité musculaire; il n'agit pas sur la sensibilité. Le venin de Cobra et le curare ajoutent leurs effets toxiques. La respiration artificielle entretient la vie de l'animal cobraïisé, comme celle de l'animal curarisé. De la dépression tardive de la cobraïisation. De quelques venins curarisants : venin d'Hamadryas, venin de Naja Haje.*

Les venins coagulants : venin de Lachesis lanceolatus et de Crotalus terrificus. Action anticoagulante et action coagulante in vivo; action coagulante in vitro. Venins coagulants type thrombine; parallèle avec les venins coagulants type macérations d'organes.

Le venin de Scorpion égyptien et sa propriété pilocarpine.

Tous les venins de serpents possèdent des propriétés protéotoxiques plus ou moins marquées; quelques-uns possèdent en outre des propriétés spéciales qui en font, comme je l'établirai ultérieurement, de très précieux moyens d'études physiologiques et toxicologiques. Aux uns appartient le *pouvoir curarisant*, aux autres le *pouvoir thrombine*, etc.

Considérons tout d'abord le *venin de Cobra* (*Naja tripudians*). Injectons dans les veines d'un lapin 2 centimètres cubes d'une

solution de ce venin à 1 p. 1000 dans l'eau salée à 1 p. 100, soit 2 milligrammes de venin sec. Recueillons des graphiques de la pression artérielle et de la respiration : nous reconnaissons, dans les premières minutes qui suivent l'injection, les manifestations de l'intoxication protéique, très atténuées sans doute, beaucoup moindres que celles qui succèdent à l'injection intraveineuse d'une même dose de venin de *Crotalus adamanteus*, mais indiscutables pourtant : une chute de la pression artérielle précoce et brusque et une accélération respiratoire.

Expérience 160.

Un lapin de 2.150 grammes reçoit dans la veine auriculaire 2 milligrammes de venin de Cobra, dissous dans 2 centimètres cubes d'eau salée.

TEMPS	PRESSIION ARTÉRIELLE (en mm).	RYTHME RESPIRATOIRE
Avant l'injection	109	60
1/2 minute après l'injection.	99	72
1 — — — — —	96	75
2 — — — — —	100	60
3 — — — — —	105	60
4 — — — — —	105	60
5 — — — — —	105	60
6 — — — — —	105	60

On ne constate pas d'élimination de bols fécaux en quantité exagérée à la suite de l'injection de venin de Cobra dans les veines, mais on peut manifester un important retard de coagulation, sur lequel nous aurons l'occasion de revenir ci-dessous pour en fixer la signification complexe.

Expérience 161.

Un lapin de 1.800 grammes reçoit en injection intraveineuse 2 centimètres cubes d'une solution à 1 p. 1.000 de venin de Cobra dans l'eau salée à 1 p. 100. Avant l'injection, le sang coagulait en 7 minutes dans les conditions de la recherche (prise de sang carotidien amené par un tube de caoutchouc dans une capsule de porcelaine, sans toucher les bords de la plaie opératoire). Une nouvelle prise de sang étant faite dans les mêmes conditions 5 minutes après l'injection, le sang ne coagule qu'en 35 minutes.

Le venin de Cobra présente donc des propriétés protéo-

toxiques, très légères du reste. Dans quelques cas, exceptionnels pourtant, la réaction est plus accentuée.

On peut toujours exagérer la chute de pression et plus généralement les accidents protéotoxiques en augmentant la dose du venin injecté.

On peut enfin, avec de fortes doses de venin, provoquer la mort foudroyante avec les caractères, qui ont été ci-dessus notés parfois dans l'intoxication par le venin de *Crotalus adamanteus* et dans la réaction générale de séro-anaphylaxie (p. 34 et p. 123).

Expérience 162.

Un lapin de 2.130 grammes reçoit en injection intraveineuse 2 milligrammes de venin de Cobra dissous dans 2 centimètres cubes d'eau saéc.

TEMPS	PRESSIION ARTÉRIELLE (EN MM.).	RYTHME RESPIRATOIRE
Avant l'injection	99	50
1/2 minute après l'injection.	84	50
1 — — — — —	70	66
2 — — — — —	66	110
3 — — — — —	69	160
4 — — — — —	72	130
5 — — — — —	73	90
6 — — — — —	77	60
8 — — — — —	83	45

Expérience 163.

Un lapin de 1.700 grammes reçoit en injection intraveineuse 3 milligrammes de venin de Cobra dissous dans 3 centimètres cubes d'eau salée.

TEMPS	PRESSIION ARTÉRIELLE (EN MM.).	RYTHME RESPIRATOIRE
Avant l'injection	112	50
1/2 minute après l'injection.	90	65
1 — — — — —	68	90
2 — — — — —	82	80
3 — — — — —	94	60
4 — — — — —	100	50

Expérience 164.

Un lapin de 2.150 grammes reçoit en injection intraveineuse 12 milligrammes de venin de Cobra dissous dans 12 centimètres cubes d'eau salée. Déjà 30 secondes après l'injection, la pression tombe de 105 à 45 millimètres, très brusquement; elle ne se maintient à ce niveau que quelques secondes, puis elle s'abaisse progressivement et rapidement, pour n'être plus que de 20 millimètres, environ 2 minutes après l'injection. La mort est un fait accompli en 3 minutes 1/2.

Mais nous nous ferions une idée fort imparfaite, et même totalement inexacte de la cobraïisation, si nous ne retenions que les faits ci-dessus rapportés. Quand on injecte dans les veines d'un lapin de 2 kilogrammes, 2 centimètres cubes d'une solution de venin de Cobra à 1 p. 1.000 dans l'eau salée, soit 2 milligrammes de venin sec, on constate les faits suivants :

Après une période d'incubation de 40 minutes environ, pendant laquelle le lapin semble à peu près normal (la très faible chute de pression, dont nous avons, à l'aide de la méthode graphique, reconnu l'existence, passe tout à fait inaperçue quand on se borne à observer l'animal, et la très faible accélération respiratoire ne se reconnaît pas quand on ne prend pas soin de compter sans interruption les respirations) apparaissent les accidents. Ce sont tout d'abord des troubles respiratoires (ralentissement du rythme et dyspnée progressive), auxquels s'ajoutent, quelques minutes plus tard, des troubles circulatoires (ralentissement du cœur, reconnaissable très facilement à l'auscultation ou au palper de la région précordiale, ou sur les graphiques de pression; élévation de la pression artérielle et augmentation très notable de son élément variable, suivie d'une chute progressive de la pression). La respiration s'arrête 20 minutes environ après l'injection; le cœur cesse de manifester son action sur le manomètre (et les battements ne se perçoivent plus à l'auscultation), 22 à 25 minutes après l'injection du venin. Dans la période comprise entre l'arrêt respiratoire et l'arrêt cardiaque, on note quelques secousses généralisées plus ou moins nettes selon les animaux en expérience. Les troubles circulatoires ne précèdent jamais les troubles respiratoires; ils les suivent toujours à quelques minutes d'intervalle.

Quelle est la signification de ces accidents? Quelle est la cause de la mort dans la cobraïisation, réalisée dans les expériences de laboratoire?

Supposons que, dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin, on injecte 2 milligrammes de venin de Cobra dissous dans 2 centimètres cubes d'eau salée. Observons attentivement la respiration de l'animal, soit directement, soit à l'aide d'un graphique obtenu par un pneumographe appliqué sur la région sous-diaphragmatique et communiquant avec un tambour enregistreur. Après une période d'incubation d'environ 40 minutes, pendant laquelle la respiration reste normale (réserve faite pour la légère accélération temporaire signalée ci-dessus), apparaissent des modifications d'abord très faibles et très difficiles à saisir, puis de plus en plus profondes, conduisant à l'arrêt respiratoire, 20 minutes après l'injection intraveineuse du venin. Le premier phénomène appréciable est un léger ralentissement du rythme respiratoire; puis on voit se manifester une diminution de l'amplitude des contractions du diaphragme, compensée par l'entrée en scène des muscles thoraciques, de ces muscles qu'on peut désigner sous le nom de muscles de la respiration dyspnéique, puisque, chez le lapin tout au moins, ils n'interviennent pas dans la respiration normale, qui est, comme on sait, purement diaphragmatique, mais seulement dans la respiration dyspnéique, ou dans la respiration asphyxique. En même temps, il se produit une exagération incontestable et progressivement croissante des mouvements faciaux de la respiration. (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 10, fasc. 3, p. 161, 1910).

Les auteurs qui ont étudié chez l'homme et chez divers animaux (singe, lapin, chiens, etc.), les phénomènes de la cobraïisation ont en général rapporté les faits observés à la paralysie du centre respiratoire. Ainsi parle Rogers (*The indian m. d. Gazette*, nov. 1903. — *Philos. transact. of the roy. Soc. of London*, vol. 197, p. 123, 1904). Ainsi parle Calmette (*Les venins, les animaux venimeux et la sérothérapie antivenimeuse*, 1907), qui, pour cette raison désigne la substance active du venin de Cobra sous le nom de *neurotoxine*. Ces concep-

tions sont inexactes : le venin de Cobra n'agit pas sur le centre respiratoire, mais bien sur les plaques terminales motrices, comme le curare, dans les muscles de la respiration comme dans les autres muscles. *La cobraïisation est une curarisation*, ainsi que l'avaient admis jadis, sans en donner du reste une démonstration définitive, *Brunton et Fayerer (Proc. of the roy. Soc., 1873-1874)*.

La description que j'ai présentée ci-dessus des accidents respiratoires de la cobraïisation correspond-elle au tableau des accidents respiratoires consécutifs à la suppression d'activité du centre respiratoire invoquée par Rogers et par Calmette comme cause de la mort dans la cobraïisation? Est-ce là la symptomatologie que présente l'animal dont le centre respiratoire est partiellement, puis totalement paralysé?

Dans les expériences physiologiques destinées à localiser le centre respiratoire dans le bulbe, quand, après avoir mis à nu le plancher du 4^e ventricule, on refroidit sa surface, ou quand on la cocaïnise, on voit bien, comme ici, les contractions diaphragmatiques s'atténuer, mais les muscles thoraciques, les muscles de la respiration dyspnéique restent inertes et les mouvements respiratoires de la face s'affaiblissent jusqu'à disparaître : c'est *l'apnée*. Dans l'intoxication par le venin de Cobra, on observe la dyspnée d'abord, l'asphyxie ensuite, mais non pas l'apnée. Or, il n'est aucun physiologiste qui songe à interpréter la dyspnée comme l'indice d'une paralysie du centre respiratoire, ou une diminution de son excitabilité : la dyspnée caractérise l'augmentation de l'excitation du centre respiratoire, ce qui est tout autre chose. On peut donc être légitimement surpris d'entendre émettre l'opinion que le venin de Cobra agit sur le centre respiratoire pour le paralyser, quand on observe des manifestations très nettes d'une suractivité de ce centre. Et l'observation notée plus haut a été faite plusieurs centaines de fois, sans que quelque exception ait jamais été notée.

Lorsqu'on examine les graphiques respiratoires correspondant à ces observations directes, on y trouve des particularités conduisant à la même conclusion. Les graphiques étant obtenus

à l'aide d'un pneumographe de P. Bert, appliqué à la base du thorax et conjugué avec un tambour enregistreur de Marey, dans la respiration normale du lapin, purement diaphragmatique, chaque respiration est inscrite par une courbe régulière, formée par une partie ascendante et une partie descendante. Lorsque l'animal est soumis à l'action du venin de Cobra, et que les effets de l'envenimation commencent à se manifester, la courbe de chaque respiration présente un aspect rappelant le dicrotisme du pouls : la respiration comprend un début diaphragmatique, suivi d'une période d'expansion totale. Il en est exactement de même, chez le lapin, dans toutes les circonstances où s'établissent la dyspnée et l'asphyxie : c'est donc que ces changements relevés sur la courbe dénoncent la dyspnée et l'asphyxie.

Quand, sous l'influence du venin de Cobra, la respiration efficace, après s'être progressivement ralentie et atténuée, cesse totalement, le centre respiratoire n'est pas paralysé, car on constate que le lapin accomplit encore au moins 3 ou 4 mouvements de la face (lèvres et narines) très profonds, ayant avec la plus grande netteté les caractères des mouvements respiratoires faciaux. Comment donc pourrait-on raisonnablement supposer que le venin paralyse le centre respiratoire et que cette action soit primitive et précède la paralysie périphérique? Non, le venin de Cobra agit à la périphérie et exclusivement à la périphérie; il se comporte comme le curare (*Arch. internat. physiologie*, vol. 10, fasc. 3, p. 164, 1910).

On peut d'ailleurs confirmer cette conclusion par une étude plus complète de l'action du venin de Cobra sur l'organisme. Comme le curare, le venin de Cobra respecte l'excitabilité musculaire et ne supprime que l'excitabilité neuro-musculaire. Comme le curare, le venin de Cobra n'altère pas la sensibilité générale de l'animal et n'agit que sur sa motilité.

Voici, pour illustrer ces propositions, deux expériences, prises entre beaucoup d'autres exactement superposables.

Expérience 165.

Un lapin de 2.400 grammes reçoit en injection dans les veines 2 centimètres cubes de la solution de venin de Cobra à 1 p. 1.000 dans l'eau

salée, soit 2 milligrammes. Les phénomènes d'intoxication se développent normalement; la respiration devient de plus en plus dyspnéique, le lapin présente quelques secousses des membres. L'arrêt respiratoire se produit, le cœur continuant à battre. Environ 2 minutes après l'arrêt respiratoire, le nerf sciatique est préparé dans la partie supérieure de la cuisse, et aussitôt excité au moyen de courants induits sensibles à la pointe de la langue: il ne se produit pas de contraction des muscles de la patte correspondante. Par contre, l'excitation directe de ces muscles donne lieu à de vigoureuses réactions. En employant des courants très intenses, on parvient, il est vrai, à provoquer par l'excitation du sciatique de faibles contractions des muscles de la patte, mais ces contractions sont infiniment moindres en étendue et en puissance que celles déterminées par l'excitation directe des muscles. D'ailleurs — et cela a été fait dans d'autres essais — il suffirait à ce moment de soutenir le cœur du lapin en expérience par la respiration artificielle pour pouvoir constater, un quart d'heure plus tard que l'excitation du nerf sciatique par les courants même les plus intenses ne provoque aucune réaction, tandis que les muscles accomplissent des contractions puissantes, quand on les excite directement à l'aide de courants à peine sensibles au bout de la langue. Les choses se passent exactement de même dans la curarisation.

Ces constatations faites sur le lapin cobraisé, le plastron sternal est rapidement enlevé 5 à 6 minutes se sont écoulées depuis l'arrêt respiratoire et seules les oreillettes présentent encore quelques légères contractions et les nerfs phréniques sont excités sur les parties latérales du médiastin: cette excitation, même avec des courants intenses, ne provoque pas de contraction diaphragmatique, tandis que l'excitation directe du diaphragme au moyen de courants juste sensibles à la pointe de la langue, en détermine la contraction. Le venin de Cobra est donc bien un curare.

Expérience 166.

Procédant suivant la méthode classique inaugurée par Cl. Bernard pour établir que le curare supprime la seule motilité et respecte la sensibilité générale, je pratique, chez une grenouille, une incision de la peau qui recouvre le coccyx; je détache les muscles qui s'insèrent sur cet os et je sectionne celui-ci à sa base. Je soulève les nerfs sciatiques droit et gauche, en respectant les vaisseaux adjacents; je fais passer un fil sous ces sciatiques et sur ces vaisseaux et je lie avec ce fil le tronc de la grenouille très fortement. Je recouvre la plaie béante, dans laquelle se détachent nettement les cordons nerveux nacrés, d'une feuille de papier buvard imbibée d'eau salée. J'injecte dans la partie antérieure du sac lymphatique dorsal 2 centimètres cubes d'une solution de venin de Cobra à 1 p. 10.000 dans l'eau salée, puis une demi-heure plus tard, je renouvelle l'injection. J'attends 1 heure; je constate que la grenouille est alors totalement immobilisée dans toutes les parties du corps situées au-dessus de la ligature, le cœur continuant d'ailleurs à battre rythmiquement. J'applique les deux électrodes d'un excitateur commandé par une bobine d'induction, sur la peau des parties antérieures de la tête; je constate une énergique réaction du train postérieur. Donc, malgré la paralysie absolue du train antérieur, la grenouille a conservé dans ces régions antérieures sa sensibilité générale.

Des expériences faites sur le lapin dans ces conditions particulières, et qui seront indiquées plus loin, établissent que les choses peuvent se passer de la même façon chez les mammifères.

L'analyse des courbes de la pression artérielle et de la respiration, obtenues après cobraïisation ou après curarisation, permet d'en reconnaître la grande ressemblance : les seules différences à relever sont, pour la pression, cette chute précoce et temporaire que nous avons considérée comme une manifestation d'intoxication protéique, et, pour la respiration, cette accélération, peu considérable en général et peu durable, qui, elle aussi, relève de l'intoxication protéique, ces faits s'observant dans la cobraïisation et ne se retrouvant pas dans la curarisation.

On notera encore, quand l'injection de la substance toxique se fait dans les veines, que les accidents de curarisation sont presque immédiats, tandis que les accidents correspondants de la cobraïisation ne se manifestent qu'avec un certain retard.

Pendant une période, dont la durée varie avec la quantité de venin injectée, il n'y a pas de changement important dans les courbes respiratoire et circulatoire (exception faite pour les légères modifications protéotoxiques qui viennent d'être rappelées). Les modifications fondamentales apparaissent tout d'abord dans la courbe respiratoire : une dyspnée progressivement croissante s'établit, qui conduit à l'arrêt respiratoire après un temps plus ou moins long, selon la quantité de venin injectée. Les modifications respiratoires sont déjà nettes que la pression n'a pas subi de changement; brusquement, le rythme cardiaque se ralentit, les oscillations de la pression augmentent; puis la pression s'élève, généralement de plusieurs centimètres. La dyspnée est devenue intense; la pression commence à baisser, les oscillations s'atténuent, le rythme cardiaque reste lent. Enfin la respiration s'arrête; le cœur continue à battre et présente un réveil partiel, caractérisé par une légère accélération du rythme et une notable élévation de la pression; mais bientôt la pression reprend sa marche descendante : le cœur s'affaiblit et cesse d'agir sur le manomètre 3 à 4 minutes après l'arrêt respiratoire.

Cette description peut être répétée mot pour mot dans le cas de curarisation.

Donc le venin de Cobra est un curare (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 10, fasc. 3, p. 171-1910).

Enfin on peut établir avec une remarquable netteté que le curare et le venin de Cobra introduits simultanément dans l'organisme ajoutent leurs effets toxiques, d'où il est légitime de conclure qu'ils agissent sur les mêmes éléments anatomiques et de la même façon (*Idem.* p. 174).

Expériences 167 et 168.

Un lapin de 2.000 grammes reçoit en injection intraveineuse 1 cc. 5 d'une solution de venin de Cobra à 1 p. 1.000 dans l'eau salée.

Début des accidents respiratoires.	20 minutes.
Début des accidents cardiaques.	27 —
Arrêt respiratoire	45 —
Arrêt cardiaque	48 —

Un lapin de 2.150 grammes reçoit dans la veine de l'oreille 3/4 de centimètre cube d'une solution aqueuse de curare à 1/2 p. 100, soit 0 gr. 375 (dose insuffisante pour produire aucune manifestation paralytique), puis, 10 minutes plus tard, 1 cc. 5 d'une solution de venin de Cobra à 1 p. 1.000 dans l'eau salée. On comptera les temps à partir de l'injection du Venin de Cobra.

Début des accidents respiratoires.	10 minutes.
Début des accidents cardiaques . .	16 —
Arrêt respiratoire	25 —
Arrêt cardiaque	29 —

Le curare, à dose inoffensive, a précipité les accidents de la cobraïsa-tion; il a donc renforcé l'effet du venin de Cobra, ajoutant son action à la sienne.

Le venin de Cobra est donc bien un curare.

Dès lors, on peut prévoir que, pour maintenir en vie un animal cobraïsé, comme un animal curarisé, il suffirait de pratiquer chez lui la respiration artificielle. L'expérience confirme cette prévision, au moins dans certaines circonstances (*Idem.* p. 177).

Expérience 169.

Un lapin de 1.950 grammes étant préparé pour la respiration artificielle, je lui injecte dans la veine auriculaire 2 milligrammes de venin de Cobra en solution dans 2 centimètres cubes d'eau salée. J'attends 8 minutes, puis je pratique la respiration artificielle. A ce moment, les courbes de respiration et de pression artérielle sont rigoureusement normales. La courbe de pression artérielle reste normale pendant toute la durée de la respiration artificielle, qui, commencée à 8 minutes, est continuée jusqu'à 49 minutes (la mort sans respiration artificielle se fut

produite entre 20 et 22 minutes après l'injection) : la grandeur absolue de la pression, la grandeur des oscillations, le rythme cardiaque sont exactement ce qu'ils étaient avant l'injection du venin.

A 49 minutes, je supprime la respiration artificielle : moins de 1/2 minute plus tard, la pression artérielle s'élève passant de 100 à 180 millimètres, valeur qu'elle présente 1 minute après l'arrêt de la respiration ; elle se maintient environ 1 minute à ce niveau, puis s'abaisse rapidement pour tomber à zéro environ 5 minutes après l'arrêt de la respiration artificielle.

Incidentement, j'examine à ce moment l'excitabilité des muscles et des systèmes neuro-musculaires : le diaphragme et les muscles de la cuisse réagissent très énergiquement aux excitations électriques qui leur sont directement appliquées ; mais l'excitation du nerf phrénique et du nerf sciatique ne provoque aucune réaction musculaire, quelle que soit l'intensité de cette excitation.

Expérience 170.

Un lapin de 1,950 grammes reçoit en injection intraveineuse 2 centimètres cubes de venin de Cobra à 1 p. 1.000 dans l'eau salée. Je laisse évoluer les accidents de la cobraïisation : les modifications respiratoires apparaissent à 10 minutes ; les accidents cardiaques débutent à 12 minutes ; la pression artérielle, à 13 minutes, a une valeur de 156 millimètres et ses oscillations sont de 15 millimètres ; le rythme cardiaque est de 70 par minute.

Je pratique la respiration artificielle : presque aussitôt, en moins de 10 secondes, la pression tombe à 106 millimètres ; les oscillations redeviennent petites, le cœur précipite son rythme et le porte à 230. Les choses se maintiennent ainsi tant que l'on continue à pratiquer la respiration artificielle. Celle-ci étant de nouveau suspendue, les accidents réapparaissent presque immédiatement, pour disparaître de nouveau quand, 2 minutes plus tard, la respiration artificielle est rétablie.

Environ 8 heures après l'injection du venin, la respiration artificielle ayant été continuée jusque là, la courbe de pression qu'on recueille a tous les caractères d'une courbe de pression normale.

Expérience 171.

Un lapin de 2,150 grammes a reçu 2 centimètres cubes de la solution de venin de Cobra à 1 p. 1.000 dans l'eau salée, en injection intraveineuse. Je laisse évoluer la cobraïisation : la respiration spontanée disparaît, de petites convulsions générales se sont produites, la pression artérielle est tombée à 40 millimètres : 20 minutes se sont écoulées depuis l'injection du venin (le cœur cesserait de faire sentir son effet au manomètre moins de 2 minutes plus tard). Je pratique la respiration artificielle : aussitôt la pression s'élève, le rythme cardiaque redevient normal et la courbe de pression conserve cette apparence normale tant que la respiration artificielle est maintenue.

Donc, même alors que l'arrêt du cœur est imminent, la respiration artificielle assure la survie de l'animal et fait disparaître les accidents déjà réalisés.

— La ressemblance n'est pourtant pas absolue entre la curarisation et la cobraïisation. J'ai déjà signalé ci-dessus le fait de l'instantanéité des accidents respiratoires de la curarisation,

quand le curare est injecté dans les veines, et le fait de l'incubation de la cobraïisation, les accidents ne succédant qu'après un certain nombre de minutes à l'injection intraveineuse de venin de Cobra.

Voici encore une différence : les animaux curarisés avec des doses quelconques de curare (1 centigramme par kilogr. ou 5 centigrammes par kilogr.) peuvent toujours être maintenus en vie par la respiration artificielle, aussi longtemps qu'on le désire, 5, 10, 24 heures par exemple, sans que la pression artérielle soit modifiée dans sa grandeur et dans ses détails; — les animaux cobraïsés ne peuvent être maintenus en vie par la respiration artificielle que si la dose du venin injecté dans les veines ne dépasse pas 2 à 2 mgr. $\frac{1}{2}$; pour des doses supérieures, 3 milligrammes par exemple, ou 4 milligrammes, la respiration artificielle prolonge sans doute la survie, mais elle ne l'assure plus que pour un temps relativement court : on note une chute progressive de la pression artérielle, conduisant à l'arrêt circulaire plus ou moins rapidement selon la dose injectée (*Arch. internat de physiologie*, vol. 10, fasc. 3, p. 180, 1910).

Expériences 172 et 173.

Un lapin de 1.970 grammes reçoit en injection intraveineuse 4 milligrammes de venin de Cobra. La mort, ou plus exactement l'arrêt du cœur se produit à la minute 15.

Un lapin de 1.750 grammes reçoit en injection intraveineuse 4 milligrammes de venin de Cobra dissous dans 4 centimètres cubes d'eau salée. Je commence à pratiquer la respiration artificielle 6 minutes après l'injection, la pression artérielle étant alors égale à 115 millimètres. La pression se maintient quelque temps à ce niveau, puis elle s'abaisse progressivement pour tomber à zéro, 80 minutes après l'injection du venin, comme l'indique le tableau suivant :

TEMPS	PRESS. ART. (en mm.)	TEMPS (suite).	PRESS. ART. (en mm.)
Au moment de l'inj.	115	40 minutes apr. l'inj.	102
2 minutes après —	92	45 — — —	97
5 — — —	116	50 — — —	91
10 — — —	118	55 — — —	83
15 — — —	124	60 — — —	80
20 — — —	122	65 — — —	63
25 — — —	107	70 — — —	45
30 — — —	110	75 — — —	27
35 — — —	106	80 — — —	00

En étudiant l'action exercée sur le lapin par les injections intraveineuses de venin de *Crotalus adamanteus* (p. 121), nous avons reconnu que, pour des doses de 4 milligrammes de venin, injectées en une seule fois, ou pour des doses égales ou supérieures à 4 milligrammes, injectées par fractions, on provoque des accidents équivalents conduisant à la mort par chute de la pression à zéro. J'ai exposé les raisons qui me conduisent à considérer cette dépression tardive et mortelle comme un fait protéotoxique (p. 126).

En comparant les résultats obtenus avec le venin de Cobra et ceux obtenus avec le venin de *Crotalus adamanteus*, on peut séparer nettement la dépression primaire qui se produit presque aussitôt après l'injection du venin et la dépression tardive qui ne se manifeste que beaucoup plus tard. En effet, l'injection intraveineuse de 3 milligrammes de venin de Cobra ne produit qu'une dépression primaire minime et peu durable, mais détermine une dépression tardive mortelle; tandis que l'injection intraveineuse de 3 milligrammes de venin de *Crotalus adamanteus* produit une dépression primaire considérable et ne détermine pas de dépression tardive (pour celle-ci, 4 milligrammes au moins sont nécessaire dans les cas les plus favorables). Je dirai donc que, dans l'intoxication cobraïque, l'élément dépression primaire est atténué et l'élément dépression tardive exagéré, tandis que, dans l'intoxication crotalique, l'élément dépression primaire est exagéré et l'élément dépression tardive est atténué.

Il est possible enfin de noter une dernière différence entre le venin de Cobra et le curare. Chez les animaux qui ont reçu plusieurs injections sous-cutanées de curare à dose non mortelle, on ne voit pas se développer un état d'accoutumance ou d'immunité comparable à celui qu'engendre dans les mêmes conditions le venin de Cobra.

En résumé, l'injection intraveineuse de venin de Cobra, pratiquée à dose convenable chez le lapin, détermine trois séries d'accidents: des accidents primaires suivant de près l'injection du venin, chute temporaire de la pression artérielle et légère accélération respiratoire; des accidents secondaires de curarisation,

d'autant plus précoces que la dose injectée est plus grande; et, si la vie est entretenue par la respiration artificielle, des accidents tertiaires représentés par une chute progressive de la pression artérielle, conduisent l'animal à la mort. Les accidents primaires et tertiaires sont protéotoxiques; les accidents secondaires ne le sont pas : *le venin de Cobra est un venin mixte, protéotoxique et curarisant.*

— A côté du venin de Cobra, nous devons placer les venins des espèces zoologiquement voisines, notamment ceux de Cobra royal ou *Hamadryas* (*Naja Bungarus*), de *Krait* (*Bungarus cœruleus*) et de *Banded Krait* (*Bungarus fasciatus*), que j'ai étudiés.

Le venin de *Bungarus fasciatus* est tout à fait équivalent au venin de Cobra; mêmes accidents protéotoxiques et curarisants, même rapidité et même intensité des accidents pour des doses égales. Le venin de *Bungarus cœruleus* — ou tout au moins l'échantillon dont je me suis servi — était qualitativement équivalent au venin de Cobra, mais sa toxicité était moindre à doses égales; pour obtenir la mort par curarisation en un même temps, il fallait employer une dose double du venin de *Bungarus cœruleus*.

Le venin d'*Hamadryas* est en apparence équivalent au venin de Cobra, qualitativement et quantitativement. Une particularité purlant distingue ces deux venins. La vie du lapin qui a reçu en injection intraveineuse 2 milligrammes de venin de Cobra peut être maintenue par la respiration artificielle, au moins durant 9 heures (mes expériences n'ont pas été poussées plus loin). Le lapin qui a reçu 2 milligrammes de venin d'*Hamadryas* (dose curarisante égale à celle qu'apportent 2 milligrammes de venin de Cobra) meurt par dépression tardive durant la survie assurée par la respiration artificielle (*Arch. internat. de physiologie*, vol. II, fasc. 3, p. 267, 1912).

Expériences 174 ou 175.

Un lapin de 2 kilogr. a reçu en injection intraveineuse 2 milligrammes de venin d'*Hamadryas* dissous dans 2 centimètres cubes d'eau salée. La respiration artificielle a été pratiquée aussitôt après l'injection.

On assiste à l'envahissement de la paralysie; peu à peu, les mouve-

ments des membres, de la face, de la langue disparaissent, le cœur continuant à battre. Mais déjà 1/2 heure après l'injection du venin, les contractions cardiaques sont moins bien frappées, et 3 heures après l'injection, le cœur est inerte.

Un lapin de 1.800 grammes a reçu en injection intraveineuse 1 milligramme de venin d'Hamadryas en solution à 1 p. 1.000 dans l'eau salée. La respiration artificielle est pratiquée aussitôt après l'injection.

La mort par dépression tardive est réalisée en 5 heures.

Le venin de *Naja Haje* d'Égypte se distingue du venin de Cobra par l'absence presque complète des propriétés protéo-toxiques qu'on a notées pour le venin de Cobra. En particulier, il ne produit, quand on l'injecte dans les veines ni chute de pression, ni accélération respiratoire. Son pouvoir curarisant est plus grand que celui du venin de Cobra : 1/2 milligramme de venin de *Naja Haje* provoque la mort en 22 minutes, à peu près comme 1 milligramme de venin de Cobra (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 13, fasc. 3, p. 329, 1913).

Expériences 176 et 177.

Un lapin de 1.700 grammes reçoit en injection intraveineuse 2 centimètres cubes d'une solution de venin de *Naja Haje* en solution à 1 p. 1.000. Un lapin de 2.300 grammes reçoit en injection intraveineuse 4 centimètres cubes de la même solution.

TEMPS	LAPIN (2 MGR.)		LAPIN (4 MGR.)	
	Press. art. (en mm.)	Ryth. resp.	Press. art. (en mm.)	Ryth. resp.
Au début.	107	65	114	60
1 minute.	108	65	114	60
2 —	108	60	114	50
3 —	107	50	114	48
4 —	121	45	114	45
5 —	130	40	146	30
6 —	129	30	157	15
7 —	127	arrêt resp.	142	arrêt resp.
8 —	111	—	103	—
9 —	67	—	45	—
10 —	47	—	00	—
11 —	39	—	—	—
12 —	00	—	—	—

Le venin de *Naja Haje* est donc essentiellement curarisant. Il ne faudrait cependant pas lui dénier toute propriété protéotoxique. On note en effet une dépression tardive chez le lapin

traité par une très forte dose de venin de Naja Haje et maintenu en vie par la respiration artificielle.

Expérience 178.

Un lapin de 2.300 grammes a reçu en injection intraveineuse 4 milligrammes de venin de Naja Haje. Je commence à pratiquer la respiration artificielle en pleine asphyxie, 7 minutes après l'injection. La pression enregistrée durant 1 heure, présente une légère dépression, apparaissant environ 40 minutes après l'injection et ne dépassant pas 1 centimètre.

Expérience 179.

Un lapin de 2.200 grammes reçoit dans la veine de l'oreille 10 milligrammes de venin de Naja Haje, et est soumis à la respiration artificielle 3 minutes après l'injection.

La pression présente une chute progressive, qui l'amène à 60 millimètres environ après 1 heure.

TEMPS	PRESS. ART. (EN MM.).	TEMPS (suite).	PRESS. ART. (EN MM.).
Au début.	103	30 minutes.	91
5 minutes.	100	35 —	84
10 —	96	40 —	76
15 —	92	45 —	64
20 —	88	50 —	56
25 —	85	60 —	58

Il y a donc ici une dépression tardive, mais il faut noter qu'on a injecté 10 milligrammes de venin de Naja Haje, dose considérable — correspondant au point de vue curarique à 20 milligrammes de venin de Cobra au moins — et il faut encore noter que l'injection intraveineuse de 4 milligrammes de venin de Cobra fait tomber la pression à zéro en 80 minutes.

Le venin de Naja Haje est donc faiblement protéotoxique, mais on ne saurait trop insister sur le mot faiblement.

Plus tard, nous noterons quelques faits qui confirment ce caractère protéotoxique du venin de Naja Haje, en étudiant l'anaphylaxie du lapin pour les venins.

En résumé, *le venin de Naja Haje est presque exclusivement curarisant; son pouvoir protéotoxique est extrêmement faible.*

J'ai noté avec quelque minutie les manifestations toxiques produites par les venins des Najas et des Bungares, parce que je les utiliserai pour la solution de plusieurs problèmes impor-

tants : il sera alors nécessaire de rappeler leurs propriétés fondamentales, qui en font de très précieux réactifs.

Un second groupe de venins mixtes est représenté par les venins des serpents américains *Lachesis lanceolatus* et *Crotalus terrificus*, pour ne citer que les principaux.

Ces venins possèdent, outre des propriétés protéotoxiques, une propriété coagulante très énergique et très remarquable en ce qu'elle est rigoureusement équivalente à la propriété thrombine.

Nous avons examiné antérieurement des venins coagulants, et notamment le venin de Daboïa, et nous avons reconnu que ce venin se comporte comme les macérations d'organes. Injecté dans les veines du lapin à dose convenable, il provoque une coagulation intravasculaire massive, presque instantanément mortelle; injecté à dose moindre, il détermine une diminution considérable de la coagulabilité du sang. En outre, le venin de Daboïa se comporte *in vitro* comme les macérations d'organes, à savoir : si on l'ajoute au sang extrait des vaisseaux, au moment même de la prise, il précipite la coagulation du sang extrait; — à savoir encore : si on l'ajoute à une liqueur fibrinogénée quelconque non spontanément coagulable (solution chlorurée sodique de fibrinogène, liquides de transsudats séreux, plasmas de sangs de cheval oxalatés ou citratés), pas plus que les extraits d'organes, il n'en détermine la coagulation fibreuse, ce qu'on traduit en disant que le venin de Daboïa ne contient pas plus de thrombine que les extraits d'organes, puisque la thrombine fait coaguler toutes ces liqueurs; — à savoir enfin : le venin de Daboïa, comme les macérations d'organes, active la coagulation des plasmas oxalatés ou citratés, additionnés de sels de chaux, comme s'il favorisait la formation de la thrombine, aux dépens de la prothrombine sous l'influence des sels de chaux. On est donc fondé à considérer le venin de Daboïa comme un venin coagulant type macérations d'organes, et nous avons admis que ce pouvoir coagulant est une des manifestations possibles de l'intoxication protéique.

Les venins que nous allons considérer maintenant, et en particulier le venin de *Lachesis lanceolatus* et le venin de *Crotalus terrificus*, peuvent être appelés *venins coagulants type thrombine*, car ils provoquent la coagulation du sang *in vivo* d'un e part; et, *in vitro* d'autre part, ils font coaguler toutes les liqueurs fibrinogénées non spontanément coagulables, comme fait la thrombine. Or, ce n'est pas là une propriété protéotoxique, nous sommes donc conduits à considérer ces venins comme des venins mixtes, à la fois protéotoxiques et coagulants (type thrombine). Ils possèdent d'ailleurs des propriétés protéotoxiques, comme tous les autres venins, et en particulier, ils déterminent une chute de pression, une accélération respiratoire, et, quand ils sont injectés à dose faible, un retard de coagulation du sang (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 11, fasc. 3, p. 312, 1912).

Voici des expériences justificatives faites avec le venin de *Crotalus terrificus*.

Expérience 180.

Un lapin de 1.700 grammes reçoit en injection intraveineuse 1 centimètre cube d'une solution de venin de *Crotalus terrificus* à 1 p. 10.000, soit 1 milligramme.

TEMPS	PR. ART. (EN MM.)	R. RESP.	TEMPS (suite).	PR. ART. (EN MM.)	R. RESP.
Au début . . .	103	60	6 minutes . .	64	100
1/2 minute . .	52	80	8 —	69	88
1 —	71	176	10 —	74	72
2 —	53	100	12 —	76	58
3 —	49	132	15 —	80	60
4 —	56	96	18 —	81	60
5 —	59	96	21 —	83	60

Ce tableau montre très nettement la dépression protéotoxique et l'accélération respiratoire qui l'accompagne.

Expérience 181.

Un lapin de 2.960 grammes reçoit en injections intraveineuses successives, pratiquées de 5 en 5 minutes.

	2 cmc.	d'une solution de venin à 1 pour 100.000	soit 0,020 mgr.
1/4	—	—	1 pour 10.000 — 0,025 —
1/2	—	—	id. — 0,050 —
1	—	—	id. — 0,100 —
2	—	—	id. — 0,200 —
1/4	—	—	1 pour 1.000 — 0,250 —

Le sang retiré de la carotide, 5 minutes après la dernière injection, coagule en 45 minutes, manifestant ainsi (avec ces doses fractionnées et minimales) un important retard de coagulation.

Expérience 182.

Un lapin de 2.150 grammes reçoit dans la veine de l'oreille 2 centimètres cubes d'une solution de venin de *Crotalus terrificus* à 1 p. 1.000, soit 2 milligrammes.

Il se produit presque instantanément des convulsions violentes, puis le lapin pousse quelques cris aigus, fait 5 ou 6 inspirations asphyxiques et meurt en 2 minutes et demie. A l'autopsie, on trouve des caillots massifs dans la veine cavé inférieure, dans la veine porte, dans les cavités du cœur droit.

C'est là un exemple de mort par thrombose généralisée.

Expérience 183.

Je prépare du sang de peptone de chien en injectant dans la veine pédieuse 1,5 centigramme de peptone de Witte par kilogr. (solution à 10 p. 100 dans l'eau salée). Après 5 minutes, je fais une prise de sang carotidien : ce sang ne coagule pas spontanément.

Je prépare du sang de cheval oxalaté, citraté et fluoré, en recevant le sang au sortir des veines dans des solutions aqueuses d'oxalate de soude, de citrate de soude et de fluorure de sodium, en proportions telles que le mélange renferme soit 1 p. 1.000 d'oxalate, soit 4 p. 1.000 de citrate, soit 3 p. 1.000 de fluorure. Je laisse déposer; je décante le plasma surnageant.

Enfin, en partant du plasma citraté, je prépare suivant la technique classique une solution chlorurée sodique de fibrinogène.

En ajoutant à 2 centimètres cubes de l'une quelconque de ces liqueurs 1 goutte de venin de *Crotalus terrificus* à 1 p. 1.000 dans l'eau salée, soit environ 1/20 milligramme de venin, on en provoque la coagulation fibrineuse en quelques minutes.

Mêmes résultats avec le venin de *Lachesis lanceolatus*, tant au point de vue qualitatif qu'au point de vue de la rapidité de la transformation.

Par contre, — et je le vérifie ici — le venin de *Vipera Russellii* ne fait coaguler aucun de ces liquides, même à dose 10 fois plus considérable, même après un temps très long (48 heures).

Le venin de *Crotalus adamanteus* se comporte comme les venins de *Crotalus terrificus* et de *Lachesis lanceolatus* à l'égard des liqueurs fibrinogénées *in vitro* : il en détermine la coagulation fibrineuse; mais son action est beaucoup plus faible, à quantités égales, que celle de ces deux venins. C'est ainsi que l'addition de 4 gouttes de venin de *Lachesis lanceolatus* ou de

Crotalus terrificus à 1 p. 1.000 à 2 centimètres cubes de sang de peptone de chien le fait coaguler en masse en 1 minute, tandis que l'addition de 4 gouttes de venin de *Crotalus adamanteus* à 1 p. 1.000 à 2 centimètres cubes du même sang de peptone ne le fait coaguler qu'en 11 minutes.

Le venin de *Crotalus adamanteus*, que j'ai présenté ci-devant comme venin protéotoxique et exclusivement protéotoxique, est donc en réalité un venin mixte à la fois protéotoxique et coagulant type thrombine. Pourtant, pratiquement, et au moins quand on le considère injecté dans l'organisme, il peut être assimilé à un venin protéotoxique simple, car jamais (j'ai fait au moins une centaine d'expériences, dans lesquelles j'ai injecté du venin de *Crotalus adamanteus* dans les veines du lapin), je n'ai constaté *in vivo* son action coagulante, masquée et supprimée qu'elle est par l'action antagoniste de l'antithrombine engendrée du fait de l'intoxication protéique.

Je puis encore signaler un venin à propriétés mixtes, c'est le venin de *Scorpion d'Egypte*, le *Buthus quinque striatus*, qui est à la fois protéotoxique et doué de propriétés équivalentes à celles de la *pilocarpine* (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 13, fasc. 3, p. 331, 1913).

Il suffira du reste de noter les faits suivants :

Quand on injecte dans les veines du lapin ou du chien du venin de *Scorpion*, ou plus exactement une macération de poches à venin de *Scorpions* dans l'eau salée, on observe divers phénomènes toxiques, dont les plus frappants sont des tremblements généralisés, des troubles respiratoires (dyspnée, ou même suspension respiratoire, quand la dose est suffisante), une salivation extrêmement abondante, un rétrécissement pupillaire intense, une hypertension artérielle énorme, accompagnée de cardio-modération durant quelques instants.

Parmi ces divers symptômes d'intoxication scorpionique, celui qui frappe tout d'abord et le plus vivement l'observateur c'est la salivation très abondante qui se produit. En voyant la salive, épaisse et visqueuse, couler à flots de la bouche de

l'animal, le physiologiste ne peut pas ne pas songer aux faits équivalents observables dans l'intoxication par la pilocarpine. Comme dans l'intoxication par la pilocarpine encore, on peut noter à la suite de l'injection intraveineuse de venin de Scorpion un rétrécissement pupillaire intense, s'observant même chez l'animal atropiné, pourvu que la dose de venin soit suffisante.

Je noterai avec soin, parce que je les utiliserai ci-dessous, les deux actions hypertensive et cardio-modératrice du venin de Scorpion d'Egypte.

Expériences 184 et 185.

Dans les veines de lapins, j'injecte 5 centimètres cubes d'une liqueur de macération de poches à venin de Scorpions, cette quantité correspondant à une poche ou à peu près.

Le tableau suivant indique les valeurs de la pression artérielle dans les minutes qui suivent l'injection.

TEMPS	LAPIN 1	LAPIN 2
	Pression artérielle (en mm.).	Pression artérielle (en mm.).
Au début.	101	93
1/2 minute.	121	148
1 —	140	143
1 1/2 —	148	141
2 —	145	139
2 1/2 —	139	140
3 —	140	142
4 —	139	140
5 —	135	133
6 —	122	128
8 —	105	122

Expérience 186.

TEMPS	PRESS. ART. (EN MM.)	TEMPS (suite).	PRESS. ART. (EN MM.)
Au début	158	4 minutes.	261
1/2 minute.	169	5 —	261
1 —	176	6 —	258
1 1/2 —	205	8 —	240
2 —	228	10 —	236
2 1/2 —	250	12 —	233
3 —	250	15 —	225

Un chien de 10 kilogr. anesthésié par injection d'atropo-morphine (10 milligrammes atropine et 10 centigrammes morphine) et inhalation de chloroforme, reçoit en injection intraveineuse une quantité d'une macération de queue de Scorpion, correspondant à 1/4 poche à venin.

Les variations de la pression artérielle consécutives à cette injection sont notées dans le tableau précédent (voir bas de la page 159).

Ces résultats montrent l'action hypertensive remarquable du venin de Scorpion égyptien; les suivants montrent son action cardio-modératrice, confrontée avec son action hypertensive.

Expérience 187.

Un lapin reçoit en injection intraveineuse l'extrait de 2 queues 1/2 de Scorpions.

TEMPS	PRESSIION ARTÉRIELLE (EN MM)	RYTHME CARDIAQUE
Au début	115	220
10 secondes	115	220
20 —	78	60
40 —	125	25
60 —	148	25
80 —	174	35
100 —	162	150
120 —	160	150

Expérience 188.

Un chien de 40 kilogr. est curarisé et soumis à la respiration artificielle. Il reçoit en injection intraveineuse l'extrait de 2 queues de Scorpions.

TEMPS	PRESSIION ARTÉRIELLE (EN MM.)	RYTHME CARDIAQUE
Au début	129	140
1 minute	163	84
2 —	244	120
3 —	275	100
4 —	281	56
5 —	305	60
6 —	264	60
8 —	280	60
10 —	250	60
12 —	215	60
15 —	170	120
18 —	145	170

Je démontrerai ci-dessous que ces phénomènes d'hyperten-

sion et de cardio-modération font partie du groupe des faits protéotoxiques.

— En résumé, de nombreux venins possèdent, à côté des propriétés protéotoxiques qu'ils présentent tous, des propriétés spéciales : pouvoir curarisant pour le venin de Cobra, pouvoir thrombine pour le venin de Crotale, pouvoir pilocarpine pour le venin de Scorpion.

J'utiliserai ultérieurement ces propriétés pour résoudre quelques problèmes biologiques.

CHAPITRE X

LES ANAPHYLAXIES TYPE CONGESTINE DU LAPIN

SOMMAIRE. — *Anaphylaxie par et pour le venin de Cobra : exagération des manifestations protéotoxiques. Anaphylaxie cobraïque et réaction sérique. Cas particulier du venin de Naja Haje : anaphylaxie type congestine et anaphylaxie type sérum. Anaphylaxie par et pour le venin de Vipère de Russell : les modifications de la coagulabilité du sang. Parallèle de l'immunité anticoagulante et de l'immunité pasteurienne anticharbonneuse. Dose anaphylactisante minima. Anaphylaxie par le venin de Cascavel et immunité anticoagulante. Etude des propriétés des venins australiens et particulièrement du venin de serpent-tigre chez les animaux anaphylactisés par ce venin. Considérations d'ordre clinique. Manifestations locales et cachexie anaphylactique produites par les venins.*

J'ai étudié dans les chapitres précédents la séro-anaphylaxie du lapin et les anaphylaxies équivalentes, c'est-à-dire les anaphylaxies par et pour des substances qui ne sont pas toxiques pour le lapin neuf. Les études de Richet avaient porté, comme on l'a vu, sur des anaphylaxies par et pour des substances déjà toxiques pour l'animal neuf.

Les venins, qui sont des substances toxiques pour le lapin neuf, vont permettre de réaliser, chez cet animal, un état d'anaphylaxie équivalente à l'anaphylaxie par et pour les congestines, c'est-à-dire à l'anaphylaxie type Richet.

L'injection intraveineuse de 2 milligrammes de venin de Cobra chez le lapin neuf provoque toujours une chute légère

de la pression artérielle et parfois, sinon toujours, une faible accélération respiratoire. Or, en injectant sous la peau du lapin à plusieurs reprises, à quelques jours d'intervalle, du venin de Cobra à dose non mortelle, on sensibilise l'animal à l'action protéotoxique de ce venin : le lapin présente en effet à la suite de l'injection intraveineuse du même venin une chute de pression et une accélération respiratoire plus considérables que celles que présente dans les mêmes conditions le lapin neuf (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 12, fasc. 3, p. 274, 1912.

Expériences 189 à 200.

A 4 lapins neufs, j'injecte dans les veines 2 milligrammes de venin de Cobra en solution à 1 p. 1.000 dans l'eau salée. J'injecte la même quantité de la même solution de venin à 8 lapins préparés par injections (unique ou double) de venin de Cobra sous la peau.

Le tableau suivant contient les résultats de ces essais.

POIDS DU LAPIN (EN GR.)	ÉTAT DU LAPIN	DÉBUT DE LA PRÉPARATION (JOURS)	QUANTITÉ DE VENIN EMPLOYÉE A LA PRÉPARATION (EN MGR.)	CHUTE DE LA PRESSION (EN MM.)	RYTHME DE LA RESPIRATION	ACCÉLÉRATION RESPIRATOIRE	
1750	neuf	—	—	6	de 45 à 60	15	
2400		—	—	10	de 65 à 65	0	
1900		—	—	6	de 50 à 65	15	
1910		—	—	8	de 60 à 100	40	
Moyennes.		—	—	7,5	—	17	
1820	préparé	19	1/6	16	de 70 à 160	90	
2295		—	26	1/6	21	de 50 à 60	10
1993		—	14	1/4 + 1/6	20	de 40 à 65	25
2165		—	18	1/4 + 1/6	18	de 45 à 75	30
2055		—	15	1/6	16	de 60 à 130	70
2055		—	18	1/6	21	de 75 à 90	15
1840		—	33	1/6 + 1/3	20	de 45 à 60	15
2140		—	33	1/6 + 1/6	41	de 90 à 180	90
Moyennes.		—	—	21	—	43	

Expériences 201 à 204.

Deux lapins neufs A et B reçoivent en injection intraveineuse chacun 1 milligramme de venin de Cobra dissous dans 1 centimètre cube d'eau salée. Deux lapins C et D ont été préparés par 8 injections successives de 1/4 milligramme de venin de Cobra chacune, faites les lundis et les

jeudis, donc alternativement à 3 et à 4 jours d'intervalle. Ils reçoivent dans les veines 1 milligramme de venin de Cobra dissous dans 1 centimètre cube d'eau salée, cette injection d'essai étant faite 7 jours après la dernière injection préparatoire.

TEMPS	PRESSION ARTÉRIELLE (EN MM.)				RYTHME RESPIRATOIRE			
	A	B	C	D	A	B	C	D
Au début.	103	120	113	104	45	45	60	60
1 minute.	89	99	115	106	45	45	60	60
2 —	90	95	101	70	50	65	75	80
3 —	96	118	87	50	50	60	95	120
4 —	97	122	69	76	50	80	160	120
5 —	98	121	73	77	45	72	160	105
6 —	100	121	79	76	45	45	120	92
8 —	102	120	82	72	45	45	80	84
10 —	101	120	85	69	45	45	70	72
12 —	100	120	85	70	45	45	70	60
15 —	103	120	86	72	45	45	60	6)
20 —	99	122	87	79	45	—	60	60
25 —	101	123	102	80	45	—	—	60
CHUTE DE PRESSION	18	25	44	54	—	—	—	—
ACCÉLÉR. RESPIR.	—	—	—	—	5	20	100	60

La chute de pression et l'accélération respiratoire ont donc été beaucoup plus accentuées chez les lapins préparés C et D que chez les lapins neufs A et B.

Expériences 205 à 208.

Deux lapins neufs M et N reçoivent dans la veine de l'oreille, le premier 3 milligrammes, le second 4 milligrammes de venin de Cobra. Deux lapins P et Q ont été préparés par 8 injections sous-cutanées de 1/4 milligramme de venin de Cobra faites à raison de 2 par semaine, ils reçoivent en injection intraveineuse le premier 3 milligrammes, le second 4 milligrammes de venin de Cobra.

Pour les lapins M et N, il n'a pas été possible de noter les pressions et les respirations au-delà de 4 minutes, parce qu'alors apparaissent les accidents de curarisation qui modifient la pression et la respiration en sens inverse de celui qui résulte de l'intoxication protéique. Pour les lapins P et Q par contre, il a été possible de continuer l'observation, parce que les lapins préparés présentaient une immunité assez importante vis-à-vis de l'action curarisante du venin.

Il importe peu d'ailleurs pour la démonstration que je poursuis, puisque, déjà à la 4^e minute, les accidents protéotoxiques se sont atténués pour les lapins M et N.

La préparation à laquelle les lapins ont été soumis les a donc nettement sensibilisés à l'action protéotoxique du venin de Cobra.

TEMPS	PRESSION ARTÉRIELLE (EN MM.)				RYTHME RESPIRATOIRE			
	M	N	P	Q	M	N	P	Q
Au début . . .	125	113	97	116	80	70	40	36
1 minute . . .	114	96	92	119	110	70	160	48
2 — . . .	100	77	74	80	90	70	240	160
3 — . . .	100	50	55	72	80	70	240	200
4 — . . .	107	91	48	56	80	70	240	130
5 — . . .	—	—	45	53	—	—	240	130
6 — . . .	—	—	43	54	—	—	240	140
8 — . . .	—	—	38	60	—	—	240	135
10 — . . .	—	—	35	—	—	—	200	120
12 — . . .	—	—	37	—	—	—	160	44
15 — . . .	—	—	46	66	—	—	140	40
18 — . . .	—	—	53	67	—	—	90	36
21 — . . .	—	—	56	67	—	—	60	36
24 — . . .	—	—	62	—	—	—	48	36
CHUTE DE PRESSION	25	36	62	63	—	—	—	—
ACCÉLÉR. RESPIR.	—	—	—	—	20	0	200	164

De ces faits, on peut conclure que l'injection sous-cutanée, plusieurs fois répétée de venin de Cobra, faite chez le lapin à dose non mortelle, crée un état d'anaphylaxie manifestable par l'exagération de la réaction protéotoxique, qui succède presque immédiatement à l'injection intraveineuse du même venin.

On peut démontrer d'ailleurs que l'injection sous-cutanée plusieurs fois répétée de venin de Cobra rend le lapin sensible à l'action locale exercée par des solutions diluées de ces venins, incapables de produire des accidents locaux chez des lapins neufs (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 12, fasc. 3, p. 277, 1912).

Expérience 209.

Plusieurs lapins ont reçu en injections sous-cutanées, à 5 reprises successives, et à 4 jours d'intervalle, chaque fois 2 centimètres cubes d'une solution de venin de Cobra à 1 p. 8.000 dans l'eau salée, soit 1/4 de milligramme chaque fois.

Alors que les premières injections n'avaient donné lieu à aucun accident local, ou tout au plus à une infiltration œdémateuse légère et assez rapidement résorbable sans laisser de traces, j'ai constaté, à la suite de la 4^e et de la 5^e injection, la production de graves lésions locales. Cette sensibilisation de l'animal à l'action toxique locale du venin est, par

définition, un fait d'anaphylaxie. Les lésions locales que j'ai observées, infiltrations caséeuses, abcès aseptiques, gangrènes, etc. présentent, au moins macroscopiquement, les plus frappantes analogies avec les lésions locales de séro-anaphylaxie.

Il convient de rappeler que, dans le cours de la préparation des chevaux pour la fourniture du sérum anticobraïque, on a signalé des lésions locales très étendues et très graves, se présentant chez les animaux dont le sérum est déjà franchement antitoxique, et que Nolf a relevé chez le chien des accidents équivalents dans des expériences qui seront notées ci-dessous. Mais, dans ces deux cas, le caractère anaphylactique de ces accidents locaux n'a pas été reconnu par les expérimentateurs ; il était d'ailleurs beaucoup moins évident qu'ici, parce qu'on augmentait d'une injection à la suivante la concentration de la solution de venin, ou tout au moins sa quantité, tandis que j'ai toujours injecté la même quantité (2 centimètres cubes par injection) de la même solution très étendue de venin de Cobra (solution à 1 p. 8.000 dans l'eau salée).

— La réaction d'anaphylaxie n'étant pas spécifique chez le lapin, on peut prévoir que l'animal qui a reçu à plusieurs reprises des injections de venin de Cobra sous la peau, à dose non mortelle, donnera une réaction positive, quand on injectera dans ses veines du sérum de cheval, ou toute autre liqueur protéique, et inversement que l'animal qui a été anaphylactisé par injections sous-cutanées de sérum de cheval, ou d'une liqueur albumineuse quelconque, ou d'un venin, donnera une réaction protéotoxique exagérée, quand on injectera dans ses veines du venin de Cobra.

Expérience 210.

Un lapin a reçu en injection sous-cutanée à 6 reprises, espacées de 5 jours, chaque fois 1/4 milligramme de venin de Cobra. Une semaine après la dernière injection préparatoire, il reçoit une injection intraveineuse de 5 centimètres cubes de sérum de cheval. La réaction est positive, ainsi qu'en témoignent les résultats suivants :

TEMPS	PRESSIION ARTÉRIELLE (EN MM.)	RYTHME RESPIRATOIRE
Au début	117	69
1 minute	121	60
2 —	114	75
3 —	106	95
4 —	97	115
8 —	96	95
12 —	94	60
16 —	100	60
20 —	105	60
24 —	110	60

Le sang extrait de la carotide 25 minutes après l'injection de sérum de cheval ne coagule qu'en 50 minutes, donc avec un important retard.

Expériences 211 et 212.

Un lapin neuf A et un lapin B séro-anaphylactisé par 5 injections sous cutanées de sérum de cheval faites de semaine en semaine, reçoivent en injection intraveineuse 1 milligramme de venin de Cobra. Le second présente une exagération des faits protéotoxiques.

TEMPS	PRESSIION ARTÉRIELLE (EN MM.)		RYTHME RESPIRATOIRE	
	A	B	A	B
Au début	107	112	55	60
1 minute	95	114	55	60
2 —	94	78	65	95
3 —	97	83	65	115
4 —	103	84	65	180
5 —	106	86	60	160
6 —	108	85	55	140
8 —	108	82	55	100
10 —	108	80	55	90
12 —	108	80	55	60
15 —	108	82	55	60
20 —	108	88	55	60

Expérience 213.

Un lapin a reçu en injections intramusculaires à 10 reprises de 6 jours en 6 jours, 4 centimètres cubes d'une solution de venin de Crotalus adamanteus à 1 p. 20.000. Une semaine après la dernière injection préparatoire, il reçoit dans la veine de l'oreille 1 milligramme de venin de Cobra dissous dans 1 centimètre cube d'eau salée.

La mort se produit en 5 minutes avec tous les caractères de la mort foudroyante de la réaction protéotoxique, chute de pression, cris, dyspnée,

convulsions. Or, on n'obtient ce résultat chez le lapin neuf qu'en injectant dans les veines 10 à 12 milligrammes de venin de Cobra.

Il y a donc là une réaction anaphylactique considérable.

Donc la réaction d'anaphylaxie cobraïque du lapin n'est pas plus spécifique que sa réaction d'anaphylaxie sérique ou protéique.

La sensibilisation à l'action toxique du venin de Cobra chez les lapins soumis à la préparation d'anaphylaxie n'est d'ailleurs pas générale. Elle ne se vérifie que pour les phénomènes protéotoxiques. Or, nous avons noté que le venin de Cobra possède en outre une action curarisante, qui ne relève pas de l'intoxication protéique. Le lapin anaphylactisé par injections préables de venin de Cobra à dose non mortelle, ne présente aucune sensibilisation à l'action curarisante de ce venin (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 12, fasc. 3, p. 282, 1912).

Qu'il suffise présentement d'avoir noté ce fait; nous y reviendrons ci-dessous pour en tirer de très importantes conclusions.

Sans qu'il soit nécessaire de donner des précisions, disons que des faits d'anaphylaxie rigoureusement équivalents à ceux que nous avons enregistrés avec le venin de Cobra, s'observent quand on expérimente avec les venins des espèces voisines, *Naja bungarus* et *Bungarus cœrulus*. La préparation d'anaphylaxie faite avec ces deux venins détermine une hypersensibilité à l'action protéotoxique de ces venins, sans modifier la sensibilité à leur action curarisante. L'anaphylaxie n'est pas plus spécifique ici que dans le cas du venin de Cobra.

Le venin de Naja Haje mérite de retenir tout particulièrement notre attention.

Nous avons reconnu que ce venin ne provoque pas, quand il est injecté chez des lapins neufs, de chute primitive de pression et d'accélération respiratoire; il a simplement une faible action anticoagulante et provoque une légère dépression tardive. Si nous ne considérons que les manifestations circulatoires et respiratoires précoces, le venin de *Naja Haje* est inof-

fensif pour le lapin neuf, et, à cet égard, il se comporte comme le sérum de cheval se comporte chez le lapin neuf.

Si on anaphylactise le lapin par injections préalables de quantités non mortelles de ce venin, faites sous la peau, on peut, au contraire, noter, à la suite de l'injection intraveineuse du venin, les phénomènes primaires de l'intoxication protéique.

Expériences 214 à 216.

Des lapins ont reçu sous la peau 4 fois, à 8 jours d'intervalle 1/20 milligramme de venin de Naja Haje, puis, 8 jours après la dernière injection préparatoire, 1/2 milligramme, ou 1 milligramme, ou 2 milligrammes du même venin dans la veine de l'oreille.

TEMPS	PRESSION ARTÉRIELLE (EN MM.)			RYTHME RESPIRATOIRE		
	1/2 mgr.	1 mgr.	2 mgr.	1/2 mgr.	1 mgr.	2 mgr.
Au début	102	109	105	60	44	54
1 minute. . . .	111	99	92	100	80	96
2 —	95	93	74	112	94	48
3 —	86	94	72	64	36	42
4 —	86	105	112	64	32	32
5 —	84	—	—	64	—	—
6 —	85	—	—	64	—	—
8 —	88	—	—	64	—	—
10 —	90	—	—	64	—	—

On obtient de même une dépression protéotoxique primaire faible et une légère accélération respiratoire chez les lapins ayant reçu une seule fois en injection préparatoire du venin de Naja Haje, quand, 15 à 21 jours plus tard, on injecte dans leurs veines 1/2 milligramme du même venin. On a noté, par exemple, des dépressions de 16, de 23, de 13 millimètres et des accélérations respiratoires faisant passer le rythme de 40 à 56, de 52 à 72, de 60 à 76.

On obtient les mêmes résultats quand on injecte le venin de Naja Haje dans les veines de lapins, qui ont été préparés soit par injections de venin de Bungarus fasciatus, soit par injections de venin de Daboïa, soit par injections de sérum de cheval.

Dans tous les cas, l'injection intraveineuse de venin de Naja

Haje provoque, chez les lapins préparés, une chute précoce de la pression artérielle, d'ailleurs modérée et de courte durée, et une accélération respiratoire légère et ne persistant pas au delà de quelques minutes. Mais ces faits sont pourtant suffisants pour permettre d'affirmer une manifestation d'anaphylaxie.

Or, le venin de Naja Haje ne détermine pas d'accidents protéotoxiques chez le lapin neuf, comme le sérum de cheval. On est donc conduit à ranger les manifestations anaphylactiques que nous venons de noter dans le groupe des manifestations anaphylactiques type séro-anaphylaxie. De sorte que le venin de Cobra provoque une anaphylaxie type congestive et le venin de l'espèce voisine, Naja Haje, une anaphylaxie type séro-anaphylaxie. N'est-on pas autorisé à conclure que ces deux types ne correspondent pas à des différences fondamentales et que les deux phénomènes n'en font qu'un ?

Mais il y a plus. Nous avons noté précédemment que le venin de Naja Haje provoque, à dose très considérable, une dépression tardive, chez l'animal dont le cœur est soutenu par la respiration artificielle. Par exemple, un lapin ayant reçu 10 milligrammes de venin de Naja Haje dans les veines, a une pression carotidienne qui s'est abaissée de 103 à 58 millimètres en 1 heure. Chez les lapins anaphylactisés, le même venin de Naja Haje provoque, à dose moindre une chute de pression équivalente ou même plus considérable.

Expériences 217 et 218.

Un lapin anaphylactisé par 2 injections sous-cutanées de 1/5 milligramme de venin de *Bungarus fasciatus*, reçoit 1 milligramme de venin de Naja Haje. La respiration artificielle est pratiquée dès le moment de l'injection. La pression tombe en 45 minutes de 101 à 58 millimètres, présentant ainsi une diminution égale à celle notée ci-dessus chez le lapin neuf ayant reçu une dose de venin 10 fois plus considérable.

Un lapin séro-anaphylactisé soumis à la respiration artificielle, reçoit en 10 minutes 3 injections de 2 milligrammes de venin de Naja Haje chacune. La pression est de 105 millimètres au début; elle est de 78 millimètres à la minute 30; elle est de 57 millimètres à la minute 60; elle est de 42 millimètres à la minute 90; elle est de 37 millimètres à la minute 120; elle tombe à 0 à la minute 127. Des injections semblables, faites dans les mêmes conditions chez le lapin neuf ne provoquent qu'une dépression modérée: la pression tombe par exemple en 120 minutes de 115 à 88 millimètres.

Si donc on considère cette propriété dépressive tardive comme elle se manifeste — très modérée du reste — chez le lapin neuf, nous sommes ici en présence d'anaphylaxie type congestine. De sorte que le même venin introduit dans l'organisme du lapin, de la même façon dans la préparation et pour l'essai, provoquerait des phénomènes appartenant à deux types d'anaphylaxie, si l'on voulait séparer l'anaphylaxie type congestine de l'anaphylaxie type séro-anaphylaxie. N'est-ce pas là encore une raison pour admettre qu'il n'y a pas de distinctions fondamentales à établir entre les deux anaphylaxies?

On peut chercher à manifester aussi l'état d'anaphylaxie pour un venin exclusivement protéotoxique, par exemple pour le venin de Daboïa (*Vipera Russellii*). Ce venin possède, comme on l'a établi ci-dessus, une *propriété coagulante*, grâce à laquelle, injecté dans les veines du lapin, à dose convenable, il provoque une thrombose généralisée; — et aussi une *propriété anticoagulante*, grâce à laquelle, injecté dans les veines du lapin à faible dose, il détermine une diminution de la coagulabilité du sang.

A priori, et en supposant qu'il soit possible d'anaphylactiser le lapin par et pour le venin de Daboïa, on ne saurait prévoir laquelle des deux actions exercées sur le sang sera la plus exaltée par le processus d'anaphylaxie. De faibles doses, incapables chez le lapin neuf de provoquer la coagulation intravasculaire, la provoquent-elles chez l'anaphylactisé, ou, tout au contraire, de fortes doses, coagulantes pour le lapin neuf, sont-elles anticoagulantes chez le lapin préparé, et sera-t-il possible, en conséquence, d'étudier chez celui-ci, mieux qu'on ne le peut faire chez le lapin neuf (qui ne supporte en injection intraveineuse que de très faibles doses) les effets protéotoxiques de ce venin? L'expérience va nous renseigner.

Expériences 219 à 221.

Trois lapins ont reçu en injections sous-cutanées à 6 reprises, à raison de 2 injections par semaine, chaque fois 2 centimètres cubes d'une solution de venin de Daboïa à 1 p. 10.000 dans l'eau salée, soit 0,2 milligramme.

Environ 8 jours après la dernière injection préparatoire, je procède aux essais.

Un des lapins a reçu dans la veine auriculaire 1/2 centimètre cube d'une solution à 1 p. 1.000 de venin de Daboia, soit 1,2 milligramme. Il survit.

Un second lapin a reçu dans la veine auriculaire 1 centimètre cube de la même solution de venin. Il présente quelques accidents primitifs, mais il survit.

Le dernier lapin a reçu dans la veine 2 centimètres cubes de la même liqueur venimeuse. Presque aussitôt après l'injection, il tombe sur le flanc, s'agite violemment, présente des convulsions généralisées, pousse quelques cris aigus, fait quelques respirations profondes, puis reste inerte : il est mort en 3 minutes environ. L'autopsie est immédiatement pratiquée : il n'y a pas de caillots dans les veines porte et caves, ni dans le cœur droit : la mort n'est pas la conséquence de thromboses.

Or il suffit d'injecter chez le lapin neuf 1/4 milligramme de venin de Daboia pour tuer sûrement l'animal par thrombose des gros troncs veineux ; ce n'est qu'aux doses inférieures à 1,5 milligramme que ce venin peut être toléré par le lapin en injection intraveineuse.

La préparation d'anaphylaxie a donc fait prédominer l'action anticoagulante.

Dira-t-on qu'il s'agit peut-être là de quelque immunité engendrée par la préparation? Je répondrai qu'il est possible de manifester des faits équivalents en dehors de toute immunité possible, et, par exemple, en injectant le venin coagulant à dose coagulante chez un lapin préparé par injections sous-cutanées d'une autre sorte de venin. J'établirai ci-dessous que si l'anaphylaxie du lapin n'est pas spécifique, l'immunité du lapin par contre est spécifique.

Expérience 222.

Un lapin a reçu en injections sous-cutanées à 6 reprises, à raison de 2 injections par semaine, chaque fois 2 centimètres cubes d'une solution de venin de *Crotalus terrificus* à 1 p. 10.000, soit 1/5 milligramme de venin par injection.

Je lui injecte dans la veine de l'oreille 12 jours après la dernière injection préparatoire 2 centimètres cubes d'une solution de venin de Daboia à 1 p. 1.000, soit 2 milligrammes. L'animal présente des accidents temporaires, mais survit à l'injection, ayant supporté au moins 8 doses coagulantes d'un venin différent de celui qui a servi à la préparation de l'animal : il ne s'agit pas ici d'immunité au sens strict du mot ; il s'agit d'anaphylaxie.

J'ai voulu préciser ces faits, et en particulier, rechercher si une seule injection préparatoire est capable de provoquer une immunité anticoagulante par anaphylaxie.

J'ai déterminé, chez le lapin, la dose minima de venin de Daboïa qui, en injection intraveineuse, provoque la coagulation intravasculaire. Cette dose, pour l'échantillon de venin utilisé et pour un lapin de 2 kilogr. environ, est de 3/8 milligramme; l'injection de 2/8, soit 1/4 milligramme ne détermine pas cette thrombose presque instantanément mortelle.

Je prépare des lapins par une seule injection sous-cutanée abdominale de 1 centimètre cube de venin de Daboïa en solution à 1 p. 1.000 dans l'eau salée à 1 p. 100, soit 1 milligramme de venin (l'injection étant sous-cutanée, ne provoque pas la thrombose que provoquerait l'injection intraveineuse de la même dose du même venin). Après 2 semaines, je fais une injection intravasculaire de venin de Daboïa chez les lapins ainsi préparés, pour déterminer la dose minima coagulante. Il ne se produit pas de thrombose si la dose injectée est égale à 3/4 milligramme; il s'en produit parfois, mais pas toujours, si cette dose est de 1 milligramme; il s'en produit toujours si la quantité injectée est égale ou supérieure à 5/4 milligramme.

Donc une seule injection sous-cutanée de venin de Daboïa fait apparaître chez le lapin un état d'immunité anticoagulante vis-à-vis du même venin.

Cette immunité est d'ailleurs renforcée par une seconde injection préparatoire pratiquée 7 jours après la première. Chez les lapins ayant ainsi reçu 2 injections préparatoires de 1 milligramme chacune, on peut, 7 jours après la seconde injection, faire passer dans les veines 1/2 milligramme de venin et parfois même 2 milligrammes sans engendrer de thrombose; — la thrombose s'est produite, par contre, invariablement quand on a injecté 2/4 de milligramme de venin. Ces faits établissent que la seconde injection renforce l'immunité anticoagulante.

Enfin, on peut établir que l'effet d'immunisation produit par une injection sous-cutanée succède à une période d'incubation qui est plus longue que 7 jours, plus courte que 40 jours, et qui, par conséquent, a sensiblement la même durée que la période d'incubation séro-anaphylactique.

On ne peut pas ne pas rapprocher ces faits des phénomènes d'immunité pasteurienne type charbon bactérien. Car, dans l'immunité anticharbonneuse, une seule injection confère un certain degré d'immunité; cette immunité est renforcée par une seconde injection; une période d'incubation de même durée approximativement peut être notée.

— On a la possibilité ici de déterminer — et la chose est fort intéressante — les doses minima anaphylactisantes.

A une série de lapins, j'injecte à 5 reprises, et à 7 jours d'intervalle, les quantités variables de venin de Daboïa indiquées ci-dessous.

Expériences 223 à 232.

LAPINS	CONCENTRATION DE LA SOLUTION INJECTÉE	QUANTITÉ DE VENIN INJECTÉE A CHAQUE INJECTION (EN MGR.)	QUANTITÉ TOTALE DE VENIN INJECTÉE EN 5 FOIS (EN MGR.)
A	1 pour 10.000	0,2	1
B	1 — 20.000	0,1	0,5
C	1 — 40.000	0,05	0,25
D	1 — 80.000	0,025	0,125
E	1 — 160.000	0,012.5	0,062.5
F	1 — 320.000	0,006.25	0,031.25
G	1 — 640.000	0,003.125	0,015.625
H	1 — 1.280.000	0,001.562.5	0,007.812.5
I	1 — 2.560.000	0,000.781.25	0,003.906.25
J	1 — 5.120.000	0,000.390.625	0,001.953.125

Pour reconnaître s'il y avait anaphylaxie, on a eu recours à 3 groupes d'observations : 1° on a noté les accidents locaux produits par les injections préparatoires successives; 2° on a injecté dans les veines du venin de Daboïa à dose coagulante pour le lapin neuf; 3° on a recherché si l'injection intraveineuse de sérum de cheval provoquerait des accidents protéotoxiques chez le lapin préparé.

Voici les résultats :

Les réactions locales produites par les injections tardives ont été obtenues chez les lapins qui avaient reçu au moins 1/40 de milligramme par injection (Lapins A, B, C, D.)

L'effet coagulant de 1/4 milligramme de venin, qui se produit toujours chez le lapin neuf, ne se produit plus ici chez les lapins ayant reçu au moins 0,008 milligramme par injection (Lapins A à I inclus).

La réaction protéotoxique engendrée par injection intraveineuse de sérum de cheval se produit très nettement chez les lapins ayant reçu 5 milligrammes de venin par injection; elle se produit de façon appréciable, mais faible chez les lapins D, E, F et G ayant reçu 3 milligrammes de venin par injection; elle est douteuse chez les lapins H et I. Elle est absente chez le lapin J.

On voit par là combien minime peut être la dose anaphylactisante.

L'étude du venin de *Crotalus terrificus* ou *Cascavel* est rendue très difficile, comme celle du Daboïa, par sa propriété coagulante : il suffit en effet d'injecter dans les veines du lapin 1/2 milligramme de ce venin pour provoquer une thrombose généralisée très rapidement mortelle. Toutefois son pouvoir protéotoxique est tellement grand qu'avec des doses très minimes on peut noter les accidents caractéristiques.

Expérience 233.

Un lapin de 1.700 grammes reçoit en injection intraveineuse 1 centimètre cube d'une solution de venin de Cascavel à 1 p. 10.000, soit 0,1 milligramme.

TEMPS	PRESSIION ARTÉRIELLE (EN MM.)	RYTHME RESPIRATOIRE
Au début	103	60
1/2 minute après l'injection.	52	80
1 — — — — —	71	176
2 — — — — —	53	100
3 — — — — —	49	132
4 — — — — —	56	96
5 — — — — —	59	100
6 — — — — —	64	88
8 — — — — —	69	72
10 — — — — —	74	58
12 — — — — —	76	60
15 — — — — —	80	60
18 — — — — —	81	60
21 — — — — —	83	60

Peut-on, pour ce venin, comme pour celui de Daboïa, obtenir une sorte d'immunité anticoagulante, en soumettant les animaux à la préparation anaphylactisante par injections sous-cutanées préalables de venin? Il faut rappeler ici que l'action coagulante des deux venins ne relève pas du même mécanisme: le venin de Daboïa est coagulant type macération d'organes; le venin de Cascavel est coagulant type thrombine.

Expérience 234.

Un lapin de 2.380 grammes a reçu en injections sous-cutanées à 6 reprises, de 8 jours en 8 jours, chaque fois 2 milligrammes de venin de Cascavel en solution à 1 p. 1.000 dans l'eau salée. Une semaine après la dernière injection préparatoire, j'injecte dans les veines de l'animal 1 milligramme de ce même venin, dose sûrement coagulante pour un lapin neuf.

Or, il n'y a pas eu de coagulation intravasculaire, car le lapin a survécu, après avoir présenté les phénomènes ordinaires de la réaction protéotoxique, chute de pression considérable et d'assez longue durée, et accélération temporaire de la respiration.

Expérience 235.

Un lapin de 2 kilogr., préparé comme le précédent, reçoit dans la veine auriculaire 15 jours après la dernière injection préparatoire, 5 centimètres cubes d'une solution de venin de Cascavel à 1 p. 1.000, soit 5 milligrammes de venin.

L'animal meurt en 4 minutes sans doute, mais à l'autopsie on ne trouve de caillots sanguins ni dans les troncs vasculaires, ni dans les cavités du cœur.

Les choses se passent de la même façon chez les lapins anaphylactisés, qu'il s'agisse d'un venin coagulant type macération d'organe ou d'un venin coagulant type thrombine.

Et il s'agit bien ici d'anaphylaxie et non pas d'immunité, car on peut également injecter de fortes doses de venin de Cascavel dans les veines du lapin préparé par injections préalables de venin de Daboïa. Or on sait, et je le démontrerai nettement ci-dessous, que si l'anaphylaxie n'est pas spécifique chez le lapin, l'immunité est spécifique chez lui.

De tous les venins dont j'ai poursuivi l'étude, le venin d'*Hoplocephalus curtus* ou *Serpent-tigre* est de beaucoup le plus énergiquement coagulant *in vivo*.

Il suffira de noter, pour fixer les idées, le fait suivant : un lapin de 1.700 grammes reçoit en injection intraveineuse 1 centimètre cube d'une solution à 1 p. 100.000 de ce venin, soit 0,01 milligramme de substance active; il meurt en 3 minutes après avoir présenté les symptômes d'une thrombose généralisée : l'autopsie faite sans retard permet de reconnaître de volumineux caillots dans la veine porte, dans les veines caves et dans le cœur droit.

Il était intéressant de rechercher s'il ne serait pas possible de faire tolérer au lapin des doses plus élevées de ce venin, en le soumettant à la pratique des injections sous-cutanées préalables, de façon à pouvoir manifester ses propriétés protéotoxiques.

Expériences 236 à 239.

J'ai injecté sous la peau de plusieurs lapins à 5 reprises, de 7 jours en 7 jours, chaque fois 2 centimètres cubes d'une solution de venin de Serpent-tigre à 1 p. 10.000 dans l'eau salée, soit 0,2 milligrammes; la dernière injection ayant été faite au moins 4 jours, mais en général au moins 8 jours, avant les essais.

Un lapin neuf reçoit en injection intraveineuse 1/4 centimètre cube d'une solution de venin de Serpent-tigre à 1 p. 1.000 dans l'eau salée soit 0,25 milligramme. Environ 20 à 30 secondes après l'injection, le lapin est secoué de convulsions très violentes pendant 1/2 minute, puis les convulsions s'atténuent; le lapin est profondément dyspnéique pendant 1/2 minute; enfin il reste inerte, mort, 2 minutes environ après l'injection. A l'autopsie, on trouve des caillots dans la veine porte, dans les veines caves, dans les cavités du cœur.

Un lapin préparé reçoit en injection intraveineuse, comme le précédent, 1/4 centimètre cube de la même solution de venin de Serpent-tigre à 1 p. 1.000. Il ne présente pas d'accidents primitifs de thrombose, et quand il meurt, plus de 1 heure après l'injection, on constate qu'il n'y a pas de caillots dans ses vaisseaux sanguins.

Un lapin préparé reçoit en injection intraveineuse 1 centimètre cube de la solution de venin de Serpent-tigre : il se comporte comme le précédent.

Un lapin préparé reçoit dans la veine de l'oreille 2 centimètres cubes de la solution de venin de Serpent-tigre à 1 p. 1.000, soit 2 milligrammes, Il meurt en 4 minutes. Environ 20 secondes après l'injection, je note une chute brusque de la pression, qui passe de 110 millimètres à 46 millimètres en 1 minute, puis, pendant 2 minutes, des convulsions assez violentes, et enfin la dyspnée, puis la résolution musculaire totale. A l'autopsie, je trouve de gros caillots dans les grosses veines et dans le cœur

Ces expériences établissent donc très nettement que le lapin préparé (donc anaphylactisé) supporte des doses de venin 100 fois supérieures à la dose coagulante pour le lapin neuf (1 milligramme au lieu de 0,01 milligramme), sans présenter de thrombose. Cependant, comme le montre le dernier essai, la résistance de ces lapins aux coagulations intravasculaires par injections de venin de Serpent-tigre n'est pas illimitée. On doit, pour pouvoir injecter au lapin du venin de Serpent-tigre à dose plus forte, commencer par préparer anaphylactiquement l'animal et injecter le venin par doses fractionnées.

Expérience 240.

Un lapin préparé comme il a été dit ci-dessus reçoit en injections intraveineuses.

					D'abord 1/4 cmc. solution à 1 p. 1000 soit 0,25 mgr de venin.		
					puis à la 4 ^e minute 1/2 — — — 0,50 —		
—	7 ^e	—	1	—	—	1	—
—	10 ^e	—	2	—	—	2	—

Il ne s'est pas produit de coagulations intravasculaires.

Ces résultats ont permis de résoudre aisément la question de l'activité curarisante (ou cobraïsante) du venin de Serpent-tigre, puisqu'ils nous indiquent la technique à suivre pour pouvoir injecter le venin dans les veines à doses suffisantes, chez des lapins anaphylactisés, pour produire la paralysie curarique.

Expériences 241 et 242.

Un lapin anaphylactisé reçoit en injections intraveineuses :

D'abord 1,4 cmc. solution 1 p. 1000 soit 0,25 mgr. venin.
 puis à la 4^e minute 1,2 — — 0,50 —
 — 7^e — 1 — — 1 —
 — 10^e — 2 — — 2 —
 Au total 3 mgr. 75 de venin.

Les courbes de circulation et de respiration recueillies ont les plus grandes analogies avec les courbes de cobraïisation : même ralentissement du rythme de la respiration, même dyspnée progressive, même arrêt respiratoire, mêmes convulsions généralisées peu étendues.

Dans le tableau suivant, j'ai juxtaposé les résultats obtenus dans cette expérience avec ce lapin A, et ceux obtenus dans une expérience faite sur un lapin B, auquel j'avais injecté dans les veines 2 mgr. 1/4 de venin de Cobra. L'identité des résultats est tout à fait remarquable.

TEMPS	PRESS. ARTÉR. (EN MM.)		OSCIL. DE PRESS. (EN MM.)		RYTHME RESPIRATOIRE	
	A	B	A	B	A	B
10 minutes après l'inject.	90	102	1/2	1/2	60	65
11 — — —	91	102	1/2	1/2	60	65
12 — — —	93	104	1/2	3	54	62
13 — — —	92	105	1	14	45	50
14 — — —	97	137	24	26	36	45
15 — — —	121	143	28	32	30	36
16 — — —	140	147	28	28	15	24
17 — — —	137	151	16	26	15	18
18 — — —	115	125	5	14	—	15
19 — — —	68	80	2	5	—	—
20 — — —	43	43	4	1	—	—
21 — — —	22	06	1	2	—	—
22 — — —	00	00	—	—	—	—

Aussitôt la pression tombée à zéro chez le lapin A, je prépare le nerf sciatique, et je constate que si ce nerf manifeste encore son activité motrice en provoquant quelques très faibles mouvements des orteils, la même excitation portée directement sur les muscles détermine des réactions beaucoup plus étendues ; et ce résultat est identique à celui qu'on obtient dans les mêmes conditions, et au même moment, chez le lapin cobraïisé, ou chez le lapin curarisé.

Dans la cobraïisation, il est possible, comme nous l'avons établi, de soutenir le cœur par la respiration artificielle, aussi longtemps qu'on le veut, au moins quand la dose de venin injectée est voisine de 2 milligrammes ; et pendant un certain temps tout au moins, quand la dose dépasse 2 milligrammes.

J'ai recherché s'il en est de même dans l'intoxication par le venin de Serpent-tigre. A cet effet, j'ai laissé évoluer l'intoxi-

cation, et, au moment où, le cœur fléchissant, la pression s'abaissait vers zéro, j'ai pratiqué la respiration artificielle.

Expérience 243.

Un lapin anaphylactisé reçoit en injections intraveineuses :

Au début 1/2 cmc. de la solution à 1 pour 1.000 soit 0,5 mgr. venin

à la 3^e minute 1 — — — 1 —
à la 6^e minute 2 — — — 2 —

Les phénomènes évoluent comme il a été dit ci-dessus ; la respiration cesse 14 minutes après la première injection ; j'attends encore 3 minutes et je pratique la respiration artificielle amplement et au rythme de 80 par minute. La pression remonte vers sa valeur normale.

TEMPS	PRESS. ARTÉR. (EN MM.)	TEMPS (suite).	PRESS. ARTÉR. (EN MM.)
Minute 17	46	Minute 25	98
— 18	39	— 30	102
— 19	43	— 35	100
— 20	69	— 40	97
— 21	79	— 45	98
— 22	89	— 50	99
— 23	92	— 60	100

Expérience 244.

Un lapin anaphylactisé reçoit en injections intraveineuses :

Au début 1/4 cmc. solution à 1 pour 1.000 soit 0,25 mgr. venin.

à la 4^e minute 1/2 — — — 0,50 —
— 7^e — 1 — — — 1 —
— 10^e — 2 — — — 2 —

Au total 3 milligr. 75 de venin.

La respiration spontanée cesse 17 1/2 minutes après la première injection ; la pression artérielle tombe rapidement. A la minute 19, elle est égale à 59 millimètres. Je pratique la respiration artificielle, au rythme de 80 par minute, à partir de ce moment. La pression remonte vite : de 59 millimètres, valeur qu'elle a à la minute 19, elle passe à 71 à la minute 20 ; à 90 à la minute 21, à 101 à la minute 22, et conserve cette valeur jusqu'à la minute 84, à laquelle, je procède à de nouvelles injections de venin.

A la minute 84, j'injecte dans les veines 4 milligrammes de venin : la pression s'abaisse jusqu'à 60 millimètres et présente encore cette valeur à la minute 111.

A ce moment, la respiration artificielle étant suspendue, la courbe de pression présente les caractères bien connus de la courbe d'asphyxie.

De ces faits nous pouvons tirer cette importante conclusion : le même venin injecté à la même dose chez le lapin neuf et

chez le lapin préparé détermine la mort de façon bien différente. Chez le lapin neuf, mort foudroyante par thrombose avec les accidents qui la dénoncent. Chez le lapin préparé, mort plus tardive avec des accidents curariques. Ce retard de la mort chez le lapin préparé pourrait être interprété par ceux qui n'examinent pas les symptômes, mais notent seulement la mort et le moment de sa venue, comme un fait d'immunité partielle. Il s'agit en réalité d'anaphylaxie, qui, en mettant obstacle à l'action coagulante du venin, a permis à l'action curarisante de se manifester.

Deux animaux, en apparence semblables, soumis à une même intoxication, présentent un tableau clinique absolument différent : chez l'un, c'est l'action coagulante qui donne au tableau ses caractéristiques, chez l'autre, c'est l'action curarisante. En médecine humaine, on connaît bien des exemples de causes pathologiques identiques produisant des phénomènes cliniques très dissemblables, sans qu'en général on puisse donner des dissemblances d'autres explications que celle-ci, qui ne satisfait guère : les différences cliniques sont en rapport avec les différences de résistance des divers organes ou des diverses fonctions à l'action toxique. Dans le cas expérimental que je viens d'analyser au contraire, j'ai donné les raisons des dissemblances observées : il serait désirable que les cliniciens, ne se contentant pas de vagues formules explicatives, soumissent les cas dissemblables à une analyse méthodique, afin d'éclairer la question.

— Le venin de *Serpent-noir* d'Australie ou *Pseudechis porphyriacus* présente les plus grandes analogies avec le venin de *Serpent-tigre*. Avec ce venin, j'ai constaté que par 2 injections sous-cutanées préalables d'une dose non mortelle, faites à 8 jours d'intervalle, on modifie l'animal de façon à pouvoir lui injecter dans les veines des doses de ce venin coagulantes pour le lapin neuf, grâce à quoi les propriétés protéotoxiques du venin sont facilement mises en évidence, grâce à quoi aussi, sa propriété curarisante apparaît nettement.

— En résumé, j'ai pu déterminer, chez le lapin, un état d'ana-

phylaxie très net pour les venins, en utilisant divers venins pris dans les catégories les plus différentes.

En étudiant la séro-anaphylaxie du lapin, j'ai noté d'une part les *accidents locaux*, qui se produisent au point d'injection du sérum de cheval, et, d'autre part, les remarquables phénomènes de *cachexie*, qui se produisent chez les animaux fortement anaphylactisés, à la suite de l'injection intraveineuse de sérum de cheval. Avec les venins, on constate des faits équivalents.

Des lapins ont reçu en injections sous-cutanées de 4 jours en 4 jours, chaque fois $1/4$ de milligramme de venin de Cobra (en solution à 1 p. 8.000). A la suite des 3 premières injections, le liquide injecté s'est résorbé assez rapidement sans donner lieu à des accidents locaux (tout au plus peut-on reconnaître une légère infiltration oedémateuse, qui ne persiste pas 48 heures après l'injection). Mais, à la suite de la 4^e, de la 5^e et de la 6^e injections, sont apparus des accidents locaux très graves, qui sont nécessairement, et par définition, des faits d'anaphylaxie. Ce sont des infiltrations caséeuses, des abcès aseptiques, des gangrènes cutanées, présentant, au moins macroscopiquement, les plus frappantes analogies avec les lésions locales de séro-anaphylaxie.

Il convient de rappeler ici que, dans le cours de la préparation des chevaux pour la fourniture du sérum anticobraïque, on a signalé des lésions locales très étendues et très graves, se manifestant chez les animaux dont le sérum est déjà franchement antitoxique.

Dans les très intéressantes expériences de Nolf, dont il sera parlé plus tard, on trouve signalées des lésions locales, dans le cours de la préparation anaphylactique par le venin de Cobra, chez le chien. Mais, dans ces deux cas, le caractère anaphylactique de ces accidents locaux n'a pas été compris par les expérimentateurs. Il était d'ailleurs beaucoup moins évident qu'ici, parce qu'on augmentait d'une injection à la suivante la concentration de la solution de venin, ou tout au moins sa quantité,

tandis que dans mes expériences, j'ai toujours injecté la même quantité de la même solution très étendue de venin de Cobra (2 centimètres cubes de la solution à 1 p. 8.000 par injection).

Des faits équivalents ont été observés dans des expériences faites avec du venin de Daboïa (*Vipera Russelii*). J'ai injecté sous la peau de la paroi abdominale ou dans l'épaisseur des muscles de la cuisse de lapins 2 centimètres cubes d'une solution de venin de Daboïa à 1 p. 10.000 et j'ai renouvelé cette injection de 4 jours en 4 jours sans interruption. Le liquide injecté sous la peau lors de la première injection a été assez rapidement résorbé, moins rapidement pourtant que ne l'eussent été de l'eau salée ou du sérum de cheval : 24 heures après l'injection, en effet, il existait encore une légère infiltration œdémateuse, au niveau de l'injection; cette infiltration a d'ailleurs totalement disparu 24 heures plus tard. Après la 4^e ou la 5^e injections, tous les lapins en cours de préparation ont présenté des lésions locales extrêmement graves, rappelant à s'y méprendre, au moins macroscopiquement, les lésions locales de séro-anaphylaxie. Sous la peau, et entre les lames musculaires de la paroi abdominale, c'étaient de larges nappes purulentes, fermes, sans odeur, ou des collections de pus épais et crémeux également inodore. Dans les muscles de la cuisse, c'étaient des infiltrations de même apparence, se reconnaissant manifestement autour des muscles et dans les interstices conjonctifs qui les séparent et sous la peau qui les recouvre.

— Quant aux faits de cachexie, je les ai notés très nettement chez des lapins auxquels j'ai injecté sous la peau, à plusieurs reprises, à 4 ou 5 jours d'intervalle, des solutions diluées de venins de Cobra, d'Hamadryas et de Daboïa. Les premières injections pratiquées ne provoquent pas d'accidents notables, mais la 4^e, la 5^e et les suivantes peuvent déterminer l'apparition d'une cachexie à évolution assez rapide, puisqu'elle conduit l'animal à la mort en 8 à 12 jours.

Parmi les lapins auxquels j'injectais sous la peau $\frac{1}{4}$ de milligramme de venin de Cobra (2 centimètres cubes d'une solution à 1 p. 8.000), plusieurs commencèrent à maigrir après

la 5^e injection, d'autres après la 6^e, et cette cachexie devenait si générale, à mesure que je pratiquais de nouvelles injections, que je dus m'arrêter tantôt après la 5^e, tantôt après la 6^e, exceptionnellement après la 8^e, pour pouvoir faire les essais que j'ai notés en ce chapitre.

J'ai obtenu des résultats tout à fait semblables chez des lapins traités de la même façon par injection de venin d'Hamadryas ou de Serpent-tigre.

Les lapins soumis à des injections répétées de venin de Daboïa (2 centimètres cubes de la solution à 1 p. 10.000, soit $\frac{1}{5}$ de milligramme), se sont cachectisés plus tôt encore que les précédents : plusieurs lapins ont commencé à maigrir après la 4^e injection, donc après avoir reçu $\frac{4}{5}$ de milligramme de venin. Il s'agit bien là du reste de faits d'anaphylaxie et nullement de faits d'accumulation de venin dans l'organisme, car l'injection sous-cutanée de 1 milligramme et même de 2 milligrammes de venin de Daboïa chez le lapin neuf ne provoque pas d'amaigrissement de l'animal.

Il convient de noter que ces cachexies se développent à la suite de l'injection de venins sous la peau et non dans les veines, et c'est une différence avec les cachexies séro-anaphylactiques, qui ne se développent qu'exceptionnellement quand l'injection du sérum est faite sous la peau, mais presque exclusivement quand l'injection déterminante de sérum est faite dans les veines du lapin séro-anaphylactisé, — au moins chez les lapins ayant reçu 6 et même 8 injections à 8 jours d'intervalle.

Il convient de noter encore que la cachexie séro-anaphylactique évolue — dans les conditions où je l'ai provoquée — beaucoup plus lentement que celle qu'on engendre par les venins : la durée de la première étant de 4 à 6 semaines, la durée de la seconde étant de 4 à 6 jours.

Quoi qu'il en soit de ces différences de détail, nous sommes en présence de faits d'anaphylaxie venimeuse.

CHAPITRE XI

ANALYSE PHYSIOLOGIQUE DE QUELQUES MANIFESTATIONS PROTÉOTOXIQUES ET ANAPHYLACTIQUES

*SOMMAIRE. — Actions coagulantes des venins in vivo. Actions anticoagulantes : incoagulabilité et retard de coagulation. Sang de peptone du chien et sang de chien durant la crise de séro-anaphylaxie, antithrombine. L'antithrombine engendrée dans l'intoxication par le venin de *Crotalus adamanteus* n'est pas exclusivement d'origine hépatique. Du retard de coagulation du sang de lapin dans l'intoxication par le venin de *Crotalus adamanteus*. Action du venin de *Daboia* chez le lapin neuf et chez le lapin préparé par injections sous-cutanées de ce venin. L'antithrombine produite chez le lapin dans les intoxications venimeuses et dans la crise de séro-anaphylaxie n'est pas exclusivement d'origine hépatique. Etude de l'action anti-coagulante du venin de *Cobra* in vivo et in vitro.*

Modifications de la pression artérielle dans les intoxications venimeuses. De l'hypertension scorpionique. Elle est la manifestation d'une action exercée par le venin à la périphérie. Hypertension type adrénaline et hypertension type asphyxie. Les hypotensions des intoxications venimeuses et anaphylactiques sont la conséquence d'une action périphérique. Hypotension type cocaïnisation bulbaire et hypotensions protéotoxiques et anaphylactiques. Autres accidents circulatoires.

Cardio-modération de l'intoxication scorpionique : c'est un phénomène essentiel de l'intoxication scorpionique et non un mécanisme compensateur de l'hypertension. L'intégrité anatomique et physiologique des nerfs vagues est une condition de la cardio-modération scorpionique. Celle-ci est supprimée par la cocaïnisation bulbaire.

Exagération de la perméabilité vasculaire dans les intoxications protéiques et anaphylactiques. Comment ce fait a été observé : les venins protéotoxiques injectés avec le venin de Cobra précipitent l'évolution de la cobraïsation ; signification de ce fait. Injections successives de sérum et de venin de Cobra chez les lapins séro-anaphylactisés.

*La polypnée ou l'accélération respiratoire ne se produisent généralement pas chez l'animal dont les vagues ont été sectionnés ; elles cessent instantanément et en général définitivement quand on coupe les vagues. Elles résultent d'une action engendrée dans la sphère d'innervation des vagues et transmise par ces nerfs aux centres nerveux. Cas de la polypnée de l'intoxication par le venin de *Crotalus adamanteus*.*

J'ai étudié ci-devant avec quelque soin les actions coagulantes des extraits d'organes et de venins coagulants. J'ai classé les agents coagulants en deux groupes, capables tous deux de provoquer des coagulations intravasculaires, mais séparables d'après leurs actions sur certaines liqueurs fibrinogénées *in vitro*. Les uns, venins de *Crotalus* et de *Lachesis*, par exemple, se comportent comme la thrombine et transforment le fibrinogène en fibrine dans toutes les liqueurs qui le renferment. Les autres, venin de *Daboïa* et extraits d'organes, se comportent autrement et sont inaptes à faire coaguler *in vitro* les liqueurs fibrinogénées non spontanément coagulables ; ils accélèrent simplement la coagulation fibrineuse des liqueurs fibrinogénées décalcifiées (plasmas oxalaté ou citraté), quand on les recalcifie.

Si la propriété thrombine des premiers permet de concevoir leur action coagulante *in vitro* et *in vivo*, on ne peut comprendre l'action coagulante intravasculaire des seconds qu'en imaginant qu'ils exercent une action particulière sur le sang, conduisant à la production de thrombine dans le sang circulant. Peut-être d'ailleurs les venins-thrombine partagent-ils cette dernière propriété avec le venin de *Daboïa* (en fait, je n'en sais rien), auquel cas ils seraient coagulants *in vivo* par deux mécanismes superposés.

D'autre part, quand on fait agir le venin de *Daboïa* sur le sang au moment où celui-ci est extrait des vaisseaux, on peut

admettre une action coagulante double, et par la propriété qu'il possède d'agir sur le sang pour y provoquer les modifications qui conduisent à la production des générateurs de la thrombine, et par la propriété qu'il possède d'accélérer la genèse de la thrombine quand on la réalise par l'action des sels calciques du sang sur ces générateurs.

La question des mécanismes coagulants des venins et des extraits d'organes n'est donc pas entièrement élucidée, et les actions diverses qui peuvent intervenir ne sont pas pour aider à mettre la question tout à fait au clair. Je n'insisterai donc pas.

— L'incoagulabilité ou la diminution de la coagulabilité du sang, qu'on a notées soit dans le cours de la réaction de séro-anaphylaxie, soit dans toutes les envenimations (tantôt comme seule modification de la coagulabilité du sang, tantôt comme l'une de ces manifestations, quand le venin est à la fois, et selon les doses et conditions d'introduction, coagulant et anticoagulant) se prête mieux à une analyse physiologique précise.

Nous notons tout d'abord une différence selon *l'espèce animale* : chez le chien, on détermine l'incoagulabilité du sang : ce liquide reste non coagulé durant des jours ; — chez le lapin, on ne détermine qu'un retard de la coagulation : le sang ne se prend en caillot qu'après 1 heure ou plus, au lieu de subir la transformation fibrineuse en 10 à 20 minutes, comme c'est le cas pour le sang normal recueilli dans les conditions expérimentales que nous avons coutume de réaliser.

On connaît depuis longtemps, les *propriétés du sang de peptone* du chien, c'est-à-dire du sang de chien extrait des vaisseaux quelques minutes après l'injection intraveineuse de peptone de Witte (par exemple, 3 décigrammes par kilogramme de chien). Ce sang n'est pas spontanément coagulable, mais on en peut provoquer la coagulation par divers moyens. C'est ainsi qu'on peut le faire coaguler en le diluant au moyen de 1 à 2 volumes d'eau distillée, ou en le neutralisant par l'acide acétique ou par l'acide chlorhydrique, ou en lui ajoutant quelques millièmes d'un sel soluble de calcium (de chlorure de calcium, par exemple).

Le sang de chien séro-anaphylactisé, recueilli par ponction d'une artère 20 minutes après l'injection intraveineuse de sérum de cheval, est non spontanément coagulable quand la réaction anaphylactique a été franche, c'est-à-dire quand la chute de pression artérielle a été brusque, considérable et prolongée : 24 heures, 48 heures après la prise, le sang conservé à 15° est encore parfaitement liquide. Quand la réaction d'anaphylaxie est atténuée, le sang extrait des vaisseaux est encore incoagulable, au moins à peu près : 24 ou 48 heures après la prise, il n'est pas transformé en un caillot compact, mais on y reconnaît souvent la présence de quelques filaments fibrineux (on note du reste des faits équivalents chez le chien auquel on a fait une injection intraveineuse de peptone de Witte, quand la dose de peptone injectée est faible).

Les propriétés du sang de chien séro-anaphylactisé, recueilli après injection intraveineuse de sérum de cheval et non spontanément coagulable, sont identiques aux propriétés du sang de peptone (Arch. internat. de physiologie, vol. 9, fasc. 2, p. 188, 1910).

Expérience 245.

Un chien a reçu, de 7 jours en 7 jours, 4 injections sous-cutanées de 10 centimètres cubes de sérum de cheval. Environ une semaine après la dernière injection préparatoire, je pratique une injection intraveineuse de 10 centimètres cubes de sérum de cheval ; je note la chute de pression artérielle brusque et considérable qui caractérise la réaction séro-anaphylactique. J'extrait du sang carotidien, 20 minutes après l'injection intraveineuse de sérum. Ce sang n'est pas coagulé 24 heures après la prise.

A 10 centimètres cubes de ce sang, j'ajoute soit 5, soit 10, soit 20 centimètres cubes d'eau distillée; le sang ne tarde pas à se prendre en un caillot très ferme.

A 10 centimètres cubes de ce sang, j'ajoute soit 1, soit 2, soit 3 centimètres cubes d'acide chlorhydrique à 2 p. 1.000; la coagulation fibrineuse se produit en peu de temps.

A 10 centimètres cubes de ce sang, j'ajoute soit 1, soit 2, soit 4 centimètres cubes d'une solution aqueuse saturée de sulfate de chaux; le caillot se constitue en moins d'un quart d'heure.

On obtient des résultats rigoureusement semblables quand on injecte dans les veines du chien une quantité convenable de venin, de venin de Vipère d'Europe par exemple ou de venin de Daboïa (pourvu que la dose soit modérée dans ce dernier

cas, afin de ne pas provoquer la coagulation généralisée instantanément mortelle), tant au point de vue de l'incoagulabilité du sang que des propriétés du sang non spontanément coagulable obtenu après ces injections de venin.

On admet que les propriétés du sang de peptone sont la conséquence de la présence d'une substance, que certains auteurs ont appelée, *antithrombine* (bien que le mot ne soit pas nécessairement exact : il veut dire que cette substance s'oppose à l'action de la thrombine, alors qu'il s'agit peut-être d'un tout autre processus). Cette substance n'est pas la peptone injectée, car le sang d'un chien normal reçu dans une solution de peptone *in vitro* coagule normalement. Elle est engendrée par l'organisme du chien sous l'influence de l'injection de peptone.

Des travaux aujourd'hui classiques ont établi que *cette substance est engendrée au niveau du foie*. Parmi les raisons qu'on donne pour justifier cette proposition, nous retiendrons les suivantes : 1° l'injection de peptone pratiquée dans les veines d'un chien dont le foie a été enlevé, ou dont la circulation hépatique a été supprimée, ou dont la circulation sanguine ne se fait plus que dans les régions sus-diaphragmatiques, ne rend pas le sang incoagulable; — 2° si, le foie d'un chien ayant été extrait de l'organisme, on injecte par la veine porte vers le foie une solution de peptone, et si, après l'y avoir laissée séjourner quelque temps, on la recueille par la veine sus-hépatique, on obtient un liquide capable de rendre *in vitro* incoagulable du sang extrait des vaisseaux d'un animal neuf.

Je n'ai pas répété ces essais de localisation de l'organe producteur de la substance anticoagulante dans le cas d'incoagulabilité par réaction séro-anaphylactique chez le chien; mais je m'y suis appliqué, au moins partiellement, dans le cas d'*incoagulabilité par injection intraveineuse de venin de Crotalus adamanteus*. (*Arch. internat. de physiologie* vol. 15, fasc. 2, p. 210, 1919).

Expérience 246.

Un chien de 8 kilogr. est anesthésié par injection sous-cutanée d'atropo-morphine et inhalations de chloroforme. La cavité abdominale

est ouverte et 3 pinces sont posées respectivement sur l'aorte au niveau du diaphragme, sur la veine porte au niveau du hile du foie, et sur la veine sus-hépatique à sa sortie du foie. Le foie est ainsi isolé du reste de l'organisme au point de vue circulatoire, et la circulation ne se fait plus que dans les régions sus-diaphragmatiques du corps. La carotide est mise à nu; une canule munie d'un tube de caoutchouc est introduite dans sa cavité; le sang qui s'écoule par ce tube est recueilli dans une capsule de porcelaine et abandonné au repos. Il coagule en 6 minutes

Expérience 247.

Un chien de 12 kilogr. est anesthésié comme le précédent; les 3 pinces sont posées sur les mêmes vaisseaux; mais comme la respiration spontanée se fait mal, en raison sans doute de ce que la pince sus-hépatique a été placée sur le diaphragme, la respiration artificielle est pratiquée. J'injecte dans la veine jugulaire externe 3 centimètres cubes d'une solution de venin de *Crotalus adamanteus* à 1 p. 1.000, soit 3 milligrammes. Environ 8 minutes après cette injection, je fais une prise de sang carotidien. Ce sang est non spontanément coagulable, et présente toutes les propriétés du sang de peptone également incoagulable. L'antithrombine qu'il renferme ne saurait avoir été fabriquée par le foie.

Expérience 248.

Un chien de 6 kilogr., anesthésié et préparé comme le précédent, soumis comme lui à la respiration artificielle, fournit un sang carotidien coagulant en 15 minutes. J'injecte dans la veine jugulaire externe 4 milligrammes de venin de *Crotalus adamanteus* dissous dans 4 centimètres cubes d'eau salée. Je fais deux prises carotidiennes 5 et 10 minutes après l'injection du venin: le sang de ces deux prises n'est pas coagulé après 18 heures. Le foie isolé par les deux pinces posées respectivement sur la veine porte et sur la veine sus-hépatique ne saurait être l'organe qui a fourni ici l'antithrombine.

Donc, dans le cas d'injection intraveineuse de venin de *Crotalus adamanteus* chez le chien, *l'antithrombine engendrée ne dérive pas nécessairement et exclusivement du foie*; le foie peut en fournir, certes, et rien dans mes expériences ne prouve le contraire, mais il n'est pas seul à en fournir. Ces résultats ne prouvent d'ailleurs pas que l'injection intraveineuse de peptone puisse engendrer de l'antithrombine chez les animaux à foie isolé ou séparé. Le venin de *Crotalus adamanteus* et la peptone de Witte ne se comportent pas rigoureusement de même (*C. R. Soc. biologie*, 3 mai 1919.)

— Les expériences suivantes, qui ont été faites chez le lapin, méritent de retenir l'attention (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 15, fasc. 2., p. 210, 1919).

Quand on injecte dans les veines d'un lapin du venin de *Crotalus adamanteus* à la dose de quelques milligrammes, le sang

recueilli par ponction carotidienne quelques minutes après l'injection présente un retard considérable de coagulation (1 heure 1/2 environ). Ce sang faiblement coagulable devient plus rapidement coagulable (1 heure environ) quand il est additionné de son volume d'eau distillée ; il reste au contraire faiblement coagulable (1 heure 1/2 à 2 heures), quand il est additionné de son volume d'eau salée.

On peut démontrer que le sang lentement coagulable qu'on retire de la carotide du lapin séro-anaphylactisé quelques minutes après l'injection intraveineuse de sérum de cheval, se comporte de semblable façon, quand il est additionné de son volume d'eau distillée (la coagulation est un peu accélérée) ou de son volume d'eau salée (la coagulation demeure tardive).

L'injection intraveineuse de venin de Daboïa faite à dose peu considérable, ne provoquant pas la coagulation intravasculaire, comme le font des doses plus fortes, augmente la coagulabilité du sang chez le lapin neuf : si on retire du sang de la carotide quelques minutes après l'injection du venin, on constate une coagulation rapide.

Expériences 249 et 250.

Deux lapins neufs ont reçu en injection intraveineuse 1/4 de milligramme de venin de Daboïa : il ne se produit pas de coagulation intravasculaire. Le sang extrait de la carotide 10 minutes plus tard coagule en 2 1/2 minutes pour un lapin, en 4 minutes pour l'autre lapin, donc avec une incontestable précipitation (la coagulation du sang de lapin neuf se produisant dans les conditions que j'ai réalisées en 15 minutes environ). On peut raisonnablement rapporter cette rapidité de coagulation à la présence dans le sang circulant de cette substance contenue dans le venin de Daboïa, qui favorise la transformation de la prothrombine en thrombine (p. 133).

Mais si on injecte ce même venin de Daboïa dans les veines de lapins qui ont reçu antérieurement des injections sous-cutanées de ce venin à dose non mortelle, on constate que le sang, extrait quelques minutes après l'injection, coagule avec un retard considérable.

Expériences 251 et 252.

Deux lapins ont été préparés par 4 injections sous-cutanées de 2 milligrammes de venin de Daboïa chacune, faites à 7 jours d'intervalle. J'injecte dans la veine auriculaire 5 centimètres-cubes d'une solution du même venin à 1 p. 10.000, soit 1/2 milligramme. Le sang extrait

de la carotide 10 minutes après l'injection coagule en 70 minutes pour un lapin, en 90 minutes pour l'autre, donc beaucoup plus lentement que le sang normal.

On est autorisé, semble-t-il, à admettre qu'il renferme quelque élément nouveau que le venin n'a pas apporté, mais que l'organisme a formé sous l'influence du venin. Cette substance neutralise l'action coagulante du venin *in vivo* et *in vitro*. Elle la neutralise *in vivo*, puisqu'on peut, chez les lapins préparés, injecter dans les veines, sans provoquer de thromboses, des doses de venins, qui détermineraient des coagulations intravasculaires chez les lapins neufs; — elle la neutralise *in vitro*, puisque le sang, retiré de la carotide quelques minutes après l'injection du venin, ne coagule qu'avec un grand retard.

La substance anticoagulante dont il s'agit intervient en neutralisant partiellement la thrombine qui se produit hors des vaisseaux et retarde la coagulation en diminuant la quantité de cette thrombine. On peut en effet démontrer que si l'on reçoit dans une solution de citrate de soude ou dans une solution de fluorure de sodium le sang des lapins préparés par injections sous-cutanées de venin de Daboïa, et qui ont reçu dans les veines une certaine quantité de ce venin, on obtient des liqueurs fibrinogénées, qui, sous l'influence d'un venin coagulant type thrombine (venin de Cascavel, par exemple), coagulent moins vite que le font dans les mêmes conditions les liqueurs fibrinogénées équivalentes, préparées en partant du sang d'un lapin neuf. Il est légitime, semble-t-il, d'interpréter ces faits en admettant que le sang lentement coagulable contient une substance antagoniste de la thrombine.

Expériences 253 à 258.

Deux lapins neufs reçoivent dans la veine de l'oreille 1/2 milligramme de venin de Daboïa dissous dans 5 centimètres cubes d'eau salée. Quatre lapins préparés par plusieurs injections sous-cutanées de ce venin sont traités de semblable façon. On retire, chez ces divers lapins, le sang carotidien qu'on fait arriver dans des tubes contenant soit du citrate de soude, soit du fluorure de sodium en solution aqueuse, les proportions de la liqueur citratée ou fluorée et du sang étant partout les mêmes et telles que les mélanges renferment soit 5 p. 1.000 de citrate, soit 3 p. 1.000 de fluorure.

De ces sangs citratés ou fluorés on prend des échantillons de 1 centimètre cube, auxquels on ajoute 1, 2, 4 ou 8 gouttes d'une solution de venin de Cascavel à 1 p. 1.000. On note les durées de coagulation.

QUANTITÉ DE VENIN DE CASCAVEL	DURÉES DE COAGULATION (EN MINUTES)					
	Lapins neufs		Lapins préparés			
	A	B	M	N	P	Q
I. — SANGS CITRATÉS :						
1 goutte	12	9 1/2	35	27	25	35
2 —	8	7	24	18	17	25
4 —	5	4 1/2	10	6	6	10
8 —	3 1/2	2 1/2	6	5	4 1/2	6 1/2
II. — SANGS FLUORÉS :						
1 goutte	18	16	45	42	35	25
2 —	10	10 1/2	23	27	22	16
4 —	6	6	9 1/2	9	8	10
8 —	4	4	5 1/2	5 1/2	5 1/2	4 1/2

On sait que, chez le chien peptoné, le sang renferme aussi une antithrombine, qui neutralise l'effet de thrombine ajoutée à ce sang; et c'est là une ressemblance remarquable entre les faits d'intoxication peptonique du chien et les faits d'intoxication venimeuse du lapin.

Dès lors, on est conduit à se demander si la substance anti-coagulante des lapins est fabriquée dans le foie et exclusivement dans le foie, comme c'est le cas dans l'intoxication peptonique chez le chien, ou si elle peut être engendrée ailleurs que dans le foie, comme c'est le cas dans l'intoxication du chien par le venin de *Crotalus adamanteus*.

C'est pour répondre à cette question qu'ont été faites les expériences suivantes :

Expériences 259 à 266.

Sur deux lapins neufs, je prépare la carotide et, à l'aide d'une canule introduite dans l'artère, je fais arriver dans une capsule de porcelaine par un tube de caoutchouc quelques centimètres cubes de sang. Ce sang coagule en bloc en 20 minutes.

Sur deux autres lapins, j'ouvre la cavité abdominale, je pose des ligatures sur l'aorte au niveau du diaphragme, sur la veine porte au niveau du hile du foie et sur la veine sus-hépatique, afin d'isoler le foie de la circulation, qui ne se fait plus qu'au-dessus du diaphragme. Je retire alors du sang carotidien suivant la technique adoptée. Ce sang coagule en bloc en 20 minutes. La préparation de l'isolement du foie et de la réduction de la circulation n'a pas influé sur la coagulabilité du sang.

Sur quatre lapins, je pratique les mêmes opérations ayant pour conséquence d'isoler le foie (dans deux cas, le foie a été totalement enlevé de l'organisme), et de réduire la circulation à la région sus-diaphragmatique du corps; puis j'injecte dans la veine de l'oreille du venin de *Crotalus adamanteus* en solution à 1 pour 1.000, soit 1, soit 2 milligrammes. Dans tous les cas, il y a eu un important retard de coagulation, le sang extrait de l'artère 10 minutes après l'injection du venin ne coagulant que 1 h. 1/2 à 2 heures au moins après la prise.

Il résulte très nettement de ces faits que l'*antithrombine engendrée par l'organisme du lapin ayant reçu une injection de venin de Crotalus adamanteus* n'est pas fabriquée par le foie, ou tout au moins n'est pas fabriquée exclusivement par le foie.

Expérience 267.

Si, dans la veine auriculaire de lapins, chez lesquels la circulation ne se fait plus que dans la moitié sus-diaphragmatique du corps, on injecte du venin de Daboïa en solution à 1 p. 1000, on provoque une coagulation intravasculaire massive pour des doses de venin égales ou supérieures à 1/4 de milligramme.

Si on expérimente sur des lapins ayant été préparés par 4 injections sous-cutanées de 2 milligrammes de venin de Daboïa faites à 7 jours d'intervalle, et chez lesquels on a pratiqué les ligatures vasculaires destinées à réduire la circulation du sang à la moitié sus-diaphragmatique du corps, on constate que l'injection intraveineuse de 1 milligramme de venin de Daboïa en solution à 1 p. 1.000 ne provoque pas de coagulation intravasculaire, mais tout au contraire diminue la coagulabilité du sang: celui-ci, extrait suivant la technique habituelle, ne coagule pas avant plusieurs heures.

Expérience 268.

Les résultats sont tout-à-fait semblables quand on opère avec le venin de Cascavel. Chez les lapins neufs à circulation réduite à la partie sus-diaphragmatique du corps, 1/4 de milligramme de ce venin injecté dans la veine auriculaire suffit à provoquer la coagulation intravasculaire. Chez des lapins à circulation également réduite, auxquels on a injecté sous la peau 4 fois à 7 jours d'intervalle 2 milligrammes de ce venin, on peut injecter dans les veines 1/4 de milligramme, ou 1/2 de milligramme, ou même 1 milligramme de venin sans provoquer de thrombose; bien plus, le sang extrait de la carotide 10 minutes après l'injection du venin, ne coagule qu'après plusieurs heures. Ces résultats sont obtenus aussi bien chez les animaux auxquels on a enlevé le foie que là où l'on s'est borné à lier ses vaisseaux afférents et efférents.

Nous pouvons donc répéter notre conclusion : l'antithrombine engendrée dans l'organisme du lapin sous l'influence des venins injectés dans les veines n'est pas (au moins exclusivement), d'origine hépatique.

La même conclusion peut être tirée des expériences faites sur les lapins séro-anaphylactisés, auxquels on a injecté dans la veine de l'oreille du sérum de cheval, après avoir réduit la circulation à la partie sus-diaphragmatique du corps. Le sang extrait de la carotide 5 minutes après l'injection du sérum de cheval est plus tardivement coagulé quand le lapin était anaphylactisé que dans le cas où le lapin était un lapin neuf (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 15, fasc. 2, p. 210, 1919).

Expériences 269 à 282.

Le tableau suivant renferme les résultats de 7 séries de 2 expériences rigoureusement comparatives, l'une faite sur un lapin neuf, l'autre sur un lapin séro-anaphylactisé.

SÉRIE	ÉTAT DU LAPIN	LE SANG EXTRAIT DE LA CAROTIDE AVANT L'INJECTION DE SÉRUM COAGULE (EN MINUTES)	QUANTITÉ DE SÉRUM INJECTÉE DANS LES VEINES (EN CMC)	MOMENT DE LA PRISE DE SANG APRES L'INJECTION DU SÉRUM (EN MINUTES)	LE SANG EXTRAIT APRES L'INJECTION DU SÉRUM COAGULE (EN MINUTES)
I	neuf séro-anaph.	—	5	4	35
		—	5	4	75
II	neuf séro-anaph.	25	5	5	15
		35	5	5	80
III	neuf séro-anaph.	35	2	5	20
		20	2	5	55
IV	neuf séro-anaph.	35	5	5	15
		30	5	4	90
V	neuf séro-anaph.	45	5	5	50
		25	5	5	105
VI	neuf séro-anaph.	30	2	5	12
		28	2	5	45
VII	neuf séro-anaph.	8	2	5	5
		50	2	5	120

Le cas du venin de Cobra est particulièrement intéressant. Nous avons noté antérieurement (p. 140) que le venin de Cobra injecté dans les veines du lapin rend le sang très tardivement coagulable. Toutefois, la signification de ce retard de coagulation n'est pas nécessairement celle d'une manifestation protéotoxique, car le venin de Cobra possède la propriété de retarder la coagulation du sang *in vitro* comme *in vivo*, ainsi qu'il résulte des essais suivants :

Expérience 283.

Dans une demi-douzaine de tubes à essais, on met respectivement 0, 1, 2, 3, 4 et 5 gouttes d'une solution de venin de Cobra à 1 p. 1.000; on complète en ajoutant de l'eau salée, de façon que tous les tubes contiennent 5 gouttes de mélange. On y fait arriver, venant de la carotide d'un lapin par un tube de caoutchouc, 2 centimètres cubes de sang; on note la durée des coagulations :

QUANTITÉ DE VENIN	QUANTITÉ D'EAU SALÉE	DURÉE DE COAGULATION
0 goutte	5 gouttes	17 minutes
1 —	4 —	30 —
2 —	3 —	45 —
3 —	2 —	80 —
4 —	1 —	Plus de 150 minutes
5 —	0 —	Plus de 130 minutes

La substance anticoagulante du venin de Cobra est-elle une antithrombine, comme celle qui se produit quand on injecte dans les veines du lapin du venin de *Crotalus adamanteus* ou du venin de Daboïa ?

Pour répondre à cette question, faisons agir sur une liqueur fibrinogénée (du plasma de sang de cheval citraté à 5 p. 1.000 par exemple), de la thrombine (soit du sérum de cheval, soit du venin de *Lachesis lanceolatus*), en présence de quantités variables de venin de Cobra et recherchons si la durée de la coagulation est augmentée par la présence du venin de Cobra et d'autant plus que ce venin est plus abondant.

Expérience 284.

Je prépare les mélanges suivants :

	PLASMA CITRATÉ		VENIN COBRA 1 p. 1000		EAU SALÉE
<i>a</i> . .	5 cmc.	+	0 goutte	+	16 gouttes
<i>b</i> . .	—	+	2 —	+	14 —
<i>c</i> . .	—	+	4 —	+	12 —
<i>d</i> . .	—	+	8 —	+	8 —
<i>e</i> . .	—	+	12 —	+	4 —
<i>f</i> . .	—	+	16 —	+	0 —

En ajoutant à chacun de ces mélanges 5 centimètres cubes de sérum de cheval, je constate que les premiers flocons fibrineux apparaissent partout au bout de 35 minutes et que partout la coagulation massive est obtenue à 60 minutes, sans différence entre les mélanges.

En employant comme agent coagulant le venin de *Lachesis lanceolatus*, 2 gouttes de la solution à 1 p. 1.000, je constate que partout la coagulation massive se fait en 3 minutes.

Le venin de Cobra ne contient donc pas d'antithrombine. Peut-être contient-il une substance anticoagulante agissant par un mécanisme inverse de celui que nous avons reconnu en étudiant l'action coagulante du venin de Daboïa *in vitro*, c'est-à-dire retardant la transformation de la prothrombine en thrombine.

Pour juger de la valeur de cette hypothèse, faisons agir les sels de chaux sur des plasmas oxalatés ou citratés, additionnés de venin de Cobra en quantités variables, et recherchons si la coagulation est retardée par la présence de venin de Cobra et d'autant plus que la quantité de ce venin est plus grande.

Expérience 285.

Je prépare des mélanges contenant 5 centimètres cubes de plasma citraté de cheval, auxquels j'ajoute 0, 1, 2, 3, 4, 5 gouttes d'une solution de venin de Cobra à 1 pour 1.000; j'ajoute encore respectivement 5, 4, 3, 2, 1, 0 gouttes d'eau salée, pour opérer sur un même volume total; enfin je verse dans chaque mélange 1 centimètre cube d'une solution de chlorure de calcium à 2 pour 100. Voici les résultats :

QUANTITÉ DE VENIN	QUANTITÉ D'EAU SALÉE	DURÉE DE COAGULATION
0 goutte.	5 gouttes.	20 minutes.
1 —	4 —	28 —
2 —	3 —	38 —
3 —	2 —	50 —
4 —	1 —	64 —
5 —	0 —	Plus de 90 minutes.

Donc le venin de Cobra renferme une substance anticoagulante agissant en sens inverse de la substance anticoagulante du venin de Daboia (Arch. internat. de physiologie, vol. 15, fasc., p. 215, 1919).

Le venin de Naja Haje est équivalent à ce point de vue au venin de Cobra; son action est seulement plus faible à quantités égales.

Expérience 286.

Je prépare les mêmes mélanges que pour l'expérience précédente, mais en deux séries, l'une qui reçoit du venin de Cobra, l'autre qui reçoit du venin de Naja Haje.

Voici les résultats :

QUANTITÉ DE VENIN	QUANTITÉ D'EAU SALÉE	DURÉE DE COAGULATION	
		VENIN COBRA	VENIN NAJA HAJE
0 goutte.	5 gouttes.	17 minutes.	17 minutes.
1 —	4 —	30 —	21 —
2 —	3 —	45 —	25 —
3 —	2 —	80 —	32 —
4 —	1 —	150 —	40 —
5 —	0 —	150 —	42 —

On peut dès lors se demander si l'action anticoagulante du venin de Cobra en injection intraveineuse est la conséquence de cette seule propriété anticoagulante constatée *in vitro*, ou s'il s'y ajoute un élément protéotoxique.

Pour résoudre ce petit problème, nous tiendrons compte de ce que la substance anticoagulante produite dans la réaction protéotoxique est une antithrombine, tandis que la substance anticoagulante existant dans le venin de Cobra n'est pas une antithrombine.

Le sang de l'animal ayant reçu une injection intraveineuse de venin de Cobra renferme-t-il une antithrombine? Si oui, cette substance est le témoin d'une réaction protéotoxique.

Expérience 287.

De la carotide d'un lapin je fais arriver 10 centimètres cubes de sang dans 2 centimètres cubes d'une solution de citrate de soude à 1 p. 100, et

je mélange en retournant le tube. J'injecte alors dans la veine auriculaire du lapin 2 milligrammes de venin de Cobra en solution à 1 p. 1.000. J'attends 5 minutes, puis je fais couler comme ci-devant 10 centimètres cubes de sang carotidien dans 2 centimètres cubes de citrate de soude à 1 p. 100, et je mélange sans retard.

Je prépare les mélanges suivants : (sous le nom de sang citraté, je désigne le sang citraté de la première prise; et sous le nom de sang cobraisé, je désigne le sang citraté de la seconde prise).

SANG CITRATÉ			VENIN LACHESIS 1 P. 1000		
a . . .	1 cmc.	+	Venin Cobra 1 p. 1000.	1 goutte	+ 1 goutte.
b . . .	1 —	+	Eau salée	1 goutte	+ 1 —
c . . .	1 —	+	Sang cobraisé	1 cmc.	+ 1 —
d . . .	1 —	+	Eau salée	1 cmc.	+ 1 —
e . . .	1 —	+	Venin Cobra 1 p. 1000.	2 gouttes	+ 2 —
f . . .	1 —	+	Eau salée	2 gouttes	+ 2 —
g . . .	1 —	+	Sang cobraisé	2 cmc.	+ 2 —
h . . .	1 —	+	Eau salée	2 cmc.	+ 2 —

Les coagulations se sont produites dans les temps suivants.

a . . .	3 minutes 50 secondes.		e . . .	3 minutes 40 secondes.
b . . .	3 — 50 —		f . . .	3 — 40 —
c . . .	6 —		g . . .	5 —
d . . .	4 —		h . . .	3 — 40 —

En rapprochant *a* de *b* et *e* de *f*, on reconnaît que le venin de Cobra *in vitro* n'apporte pas d'antithrombine. En rapprochant *c* de *d* et *g* de *h*, on reconnaît que le sang cobraisé renferme de l'antithrombine.

Le venin de Cobra, anticoagulant *in vitro* par la substance agissant pour empêcher la transformation de prothrombine en thrombine, est encore anticoagulant *in vivo* par la propriété qu'il possède de faire fabriquer par l'organisme une antithrombine, et c'est là un fait protéotoxique (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 15, fasc. 2, p. 218, 1919).

Les venins injectés dans les veines déterminent d'importantes modifications de la pression artérielle. Tantôt c'est une dépression précoce plus ou moins considérable (et qu'on observe aussi dans la réaction générale d'anaphylaxie), dépression temporaire plus ou moins durable quand la crise se termine par la guérison, dépression considérable conduisant à la mort presque foudroyante dans divers cas. Tantôt c'est une

dépression tardive, généralement mortelle (qu'on observe chez le lapin cobraïsé, soumis à la respiration artificielle, si la dose du venin injecté dépasse 2 milligrammes; qu'on observe encore à la suite de l'injection intraveineuse fractionnée de 4 à 5 milligrammes de venin de *Crotalus adamanteus*). Tantôt c'est une *hypertension* parfois considérable (j'en ai signalé l'existence dans l'intoxication scorpionique, p. 159).

Je n'ai pas fait l'étude méthodique de toutes ces modifications de la pression : je me suis borné jusqu'ici à porter mon attention sur les modifications précoces, dépression et hypertension, dans le cas où elles sont temporaires et ne conduisent pas à la mort.

Les modifications de pression dont il s'agit pourraient théoriquement reconnaître deux causes : soit une modification de la puissance de contraction du cœur, soit une modification de la tonicité des vaisseaux. Nous écarterons la première hypothèse, parce que les dépressions précoces, qu'elles soient venimeuses ou anaphylactiques, ne sont point accompagnées de modifications du rythme cardiaque en général, ce qui se produirait vraisemblablement si la cause en était cardiaque; et parce que les hypertensions sont généralement accompagnées de ralentissement du cœur, ce qui conduit à admettre que, pour ces hypertensions, il y a nécessairement une cause vasculaire.

Admettant que ces modifications de pression sont d'origine vasculaire, nous allons rechercher si leur cause est centrale ou périphérique : *centrale*, c'est-à-dire s'exerçant sur le centre vaso-tonique bulbaire, d'où elles seraient conduites à la périphérie par les voies médullaires, sympathiques, etc.; *périphérique*, c'est-à-dire s'exerçant sans que le bulbe rachidien joue un rôle quelconque dans son accomplissement.

— Nous examinerons d'abord le cas de l'*hypertension*.

Rappelons que si on injecte dans les veines du lapin ou du chien du *venin de Scorpion égyptien*, ou plus exactement une macération des poches à venin de ce scorpion dans l'eau salée, on observe divers phénomènes, dont les plus frappants sont des tremblements généralisés, des troubles respiratoires

(dyspnée, ou même suspension respiratoire, quand la dose est suffisante), salivation extrêmement abondante, rétrécissement pupillaire intense, etc. L'analyse physiologique révèle en outre une hypertension considérable et un ralentissement du cœur.

L'hypertension n'est-elle pas la conséquence des contractions musculaires multiples et puissantes qui se produisent sous forme de tremblements dans cette intoxication? Cette question s'impose d'abord à l'attention, car on relève de façon constante une élévation de la pression chez le lapin quand il s'agit sur la table d'expérience, le phénomène étant particulièrement intense quand les secousses de l'animal sont brusques et violentes.

Dans l'intoxication scorpionique, on ne saurait considérer l'hypertension comme une conséquence des tremblements qui l'accompagnent, car elle se manifeste également bien chez les animaux curarisés ou cobraisés, dont la vie est entretenue par la respiration artificielle, et on sait que ces animaux ne présentent plus aucun mouvement (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 13, fasc. 3, p. 331, 1913).

Expérience 288.

Un lapin reçoit 3 centigrammes de Curare en injection intraveineuse et est soumis à la respiration artificielle. Voici les modifications de la pression artérielle consécutives à l'injection intraveineuse d'une macération de 1 queue de Scorpion.

TEMPS	PRESS. ART. (EN MM.)	TEMPS (suite).	PRESS. ART. (EN MM.)
Au début	101	3 minutes	139
1/2 minute.	121	4 —	140
1 —	140	5 —	139
1 1/2 —	148	6 —	135
2 —	145	8 —	122

Cette expérience ne prouve du reste pas seulement que l'hypertension est indépendante des tremblements, mais encore que la dyspnée qui a été signalée (on sait que la pression artérielle s'élève en même temps que le cœur se ralentit dans l'asphyxie chez le lapin) n'est pas davantage la cause de cette

hypertension, puisque la respiration artificielle pratiquée ci-dessus a supprimé toute insuffisance d'hématose et par conséquence toute manifestation asphyxique.

On peut démontrer que le centre vaso-tonique du lapin est situé dans le bulbe rachidien, et qu'en dehors de ce centre, il n'y en a pas d'autre qui puisse le remplacer même partiellement. En effet, la cocaïnisation du bulbe rachidien par injection de cocaïne dans le 4^e ventricule détermine une chute considérable de la pression artérielle, qui persiste aussi longtemps que la cocaïnisation bulbaire, ce qui prouve que le centre vaso-tonique est bulbaire; — chute de pression que ne fait pas cesser l'asphyxie (on sait que, durant l'asphyxie chez le lapin, la pression s'élève malgré le ralentissement du cœur), ce qui prouve qu'il n'y a pas d'autre centre vaso-tonique que celui qui est situé dans le bulbe rachidien (*C. R. Soc. biologie*, 12 Avril 1913).

Expérience 289.

Un lapin reçoit en injection dans le 4^e ventricule 1/2 centimètre cube d'une solution aqueuse de chlorhydrate de cocaïne à 1 p. 100, soit 5 milligrammes. Je pratique la respiration artificielle, aussitôt faite l'injection, la cocaïnisation bulbaire ayant pour conséquence la suppression de la respiration spontanée.

TEMPS	PRESS. ART. (EN MM.)	TEMPS (suite).	PRESS. ART. (EN MM.)
Au début	108	6 minutes	12
1 minute	74	8 —	12
2 —	22	10 —	14
3 —	15	12 —	14
4 —	12	15 —	15

Un lapin reçoit en injection dans le 4^e ventricule 1 centimètre cube d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 p. 100, soit 1 centigramme. Je pratique sans tarder la respiration artificielle. La pression est tombée de 112 millimètres à 16 millimètres. Je suspends la respiration artificielle pendant 3 minutes : la pression ne s'élève pas; elle conserve la même valeur, 16 millimètres. Je rétablis la respiration artificielle : la pression n'est pas modifiée.

Ceci posé, si, après avoir cocaïnisé le bulbe rachidien, la respiration artificielle étant pratiquée pour maintenir la vie, on injecte dans les veines du lapin du venin de Scorpion, la pres-

sion demeurera basse si le venin agit chez l'animal normal sur le bulbe, centre vaso-tonique, puisque la cocaïnisation en a supprimé l'activité; la pression s'élèvera au contraire si le venin agit sur un élément périphérique (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 13, fasc. 3, p. 340, 1913).

Expérience 290.

Un lapin reçoit 1 centigramme de chlorhydrate de cocaïne dans le 4^e ventricule, puis, dans les veines, l'extrait de 1 queue de Scorpion, la respiration artificielle assurant la survie.

TEMPS	INJECTION	PRESS. ARTÉR. (EN MM.)
Au début . .	Cocaïne (4 ^e ventricule).	110
1/2 minute . .		69
1 —		36
2 —		27
3 —	Venin Scorpion (veines).	23
3 1/2 —		46
4 —		65
4 1/2 —		112
5 —		153
6 —		152
7 —		152
8 —		147
9 —		143
10 —		136
12 —		125

Donc, non seulement l'hypertension s'est produite, mais encore elle a atteint la valeur qu'elle présente chez le lapin normal non soumis à l'hypotension préalable.

Il s'agit donc d'une action périphérique et non pas d'une action centrale ou bulbaire.

Comme l'*hypertension adrénalinique* (qui succède à l'injection intraveineuse d'adrénaline) relève aussi d'une cause périphérique, on dira que l'*hypertension scorpionique est une hypertension type adrénaline*.

— Quant à la *dépression protéotoxique*, que nous avons notée dans les intoxications venimeuses et dans la réaction d'anaphylaxie, elle est la contre-partie exacte de cette hypertension, reconnaissant comme elle une action périphérique et non pas centrale.

La démonstration se fait de façon simple et élégante, en cocaïnisant le bulbe rachidien, centre vaso-tonique. Mais comme cette cocaïnisation provoque une chute de pression considérable, on ne peut songer à l'augmenter encore par l'injection de substances dépressives, et, de fait, on n'y réussit pas. On peut tourner la difficulté en déterminant chez l'animal à bulbe cocaïnisé une hypertension par injection intraveineuse de venin de Scorpion : durant cette hypertension, on peut injecter la substance dépressive et en noter les effets.

Que la substance dépressive soit du venin de *Crotalus adamanteus* injecté chez le lapin neuf, ou du sérum de cheval injecté chez le lapin séro-anaphylactisé, on constate que la dépression se produit : l'action dépressive ne relève donc pas d'une intervention du bulbe rachidien vaso-tonique (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 13, fasc. 3, p. 344, 1913).

Expérience 291.

Un lapin reçoit dans le 4^e ventricule 1 centigramme de chlorhydrate de cocaïne; la respiration artificielle est pratiquée. Après 2 minutes, j'injecte dans les veines du venin de Scorpion (1 queue), puis, quand l'hypertension est réalisée, du venin de *Crotalus adamanteus*, à la dose de 2 milligrammes.

TEMPS	INJECTIONS	PRESS. ARTÉR. (EN MM)
Au début. . .	1 centigramme cocaïne (4 ^e ventricule).	116
1 minute. . .		83
2 — . . .	1 queue de Scorpion.	28
3 — . . .		91
4 — . . .		113
5 — . . .		116
6 — . . .		144
7 — . . .	Venin Crot. adam., 2 mgr. (veines).	163
7 1/4 — . . .		106
7 1/2 — . . .		81
7 3/4 — . . .		55
8 — . . .		39
9 — . . .		16
10 — . . .		14

Expérience 292.

Un lapin fortement anaphylactisé, présentant des lésions locales cutanées et sous-cutanées, reçoit 1 centigramme de chlorhydrate de cocaïne dans le 4^e ventricule; la respiration artificielle est pratiquée. Après 4 minutes, j'injecte dans les veines l'extrait de 1 queue de Scorpion, puis, 4 minutes plus tard, 5 centimètres cubes de sérum de cheval.

TEMPS	INJECTIONS	PRESS. ARTÉR. (EN MM.)
Au début.	1 centigramme cocaïne (4 ^e ventricule).	86
1 minute.		42
2 —		21
3 —		19
4 —	1 queue de Scorpion.	20
5 —		57
6 —		112
7 —		128
8 —	5 cmc. sérum de cheval (veines).	126
9 —		104
10 —		42
11 —		31
12 —		26
15 —		22
18 —		22

De même que nous opposons l'hypertension asphyxique d'origine centrale et l'hypertension adrénalinique ou scorpionique d'origine périphérique, de même opposerons-nous l'hypotension par cocaïnisation bulbaire d'origine centrale et l'hypotension d'intoxication protéique ou anaphylactique d'origine périphérique, auxquelles nous pouvons donner les noms d'hypotension type cocaïnisation bulbaire et d'hypotension protéotoxique ou anaphylactique.

— Je n'ai pas fait de recherches sur les mécanismes physiologiques de la *dépression tardive*, qu'on observe rarement dans la réaction d'anaphylaxie, mais qu'on note fréquemment dans les intoxications venimeuses. Son étude serait à faire et elle fournirait, selon toute probabilité, des résultats intéressants.

Je n'ai pas fait non plus de recherches sur les causes de la dépression primaire conduisant à la mort précoce, et pour laquelle il importerait de discerner si elle relève d'une modification des vaisseaux ou d'une modification du cœur.

On trouvera sur cette question des résultats fort intéressants dans un travail de *Cesaris Demel* (*Gior. d. r. Acad. di Med. di Torino*, 1910, p. 69). En faisant circuler dans des cœurs de lapins extraits de l'organisme du liquide de Ringer-Locke, additionné de sérum de cheval en faible proportion, cet expérimentateur a provoqué des modifications du fonctionnement de ce cœur, qui étaient très légères quand le cœur provenait d'un lapin neuf, qui étaient au contraire très graves quand le cœur provenait d'un animal anaphylactisé.

Auer (*The Journ. of exp. Med.*, 1911, p. 476) a repris sur l'animal non mutilé cette étude des modifications du fonctionnement du cœur sous l'influence de l'injection du sérum de cheval dans les veines du lapin anaphylactisé. Il attribue la mort précoce à la syncope cardiaque et

établit que cette syncope se produit sans aucune intervention du système nerveux central.

Et c'est là, pour la démonstration que je poursuis le point essentiel. Les troubles observés ici, comme ceux dont j'ai fait ci-dessus l'analyse, ne sont pas sous la dépendance du système nerveux central. Les manifestations anaphylactiques, et plus généralement protéotoxiques, ne sont pas des manifestations d'actions portées sur le système nerveux central, d'actions neurotoxiques, diraient certains auteurs, qui ont une regrettable prédilection pour ce mot, qui me semble très malheureusement choisi.

A plusieurs reprises, nous avons noté que l'hypertension, qui se manifeste dans l'intoxication scorpionique, est accompagnée d'un *ralentissement cardiaque* considérable (*Arch. internat. de physiologie* vol. 13, fasc. 4, p. 464, 1913).

Expérience 293.

Un lapin reçoit en injection intraveineuse l'extrait de 2 1/2 queues de Scorpions.

TEMPS	PRESSIION ARTÉRIELLE (EN MM.)	RYTHME CARDIAQUE
Au moment de l'injection.	115	220
10 secondes après l'injection.	115	220
20 — — —	78	60
40 — — —	125	25
60 — — —	148	25
80 — — —	174	35
100 — — —	162	150
120 — — —	160	150

Ce ralentissement cardiaque n'est pas la conséquence de l'insuffisance d'hématose qui se produit si souvent dans l'intoxication scorpionique par suite des troubles de la ventilation pulmonaire qu'elle provoque : il se manifeste en effet chez le lapin soumis à la respiration artificielle (Exp. 294).

Ce ralentissement cardiaque n'est pas la conséquence de la crise épileptiforme qui s'observe de façon si frappante à la suite de l'injection intraveineuse de venin de Scorpion chez le lapin, car il se produit avec ses caractères ordinaires chez l'animal curarisé ou cobraisé, donc chez l'animal incapable de présenter des crises convulsives (Exp. 295, 296 et 297).

Expérience 294.

Un lapin soumis à la respiration artificielle reçoit en injection intraveineuse l'extrait de 3 queues de Scorpions.

TEMPS	PRESSIION ARTÉRIELLE (EN MM.)	RYTHME CARDIAQUE
Au moment de l'injection. .	107	230
10 secondes après l'injection.	101	105
20 — — — — —	135	20
40 — — — — —	172	40
60 — — — — —	167	75
80 — — — — —	155	75
100 — — — — —	154	75
120 — — — — —	152	75
180 — — — — —	125	120

Expériences 295 et 296.

Un lapin trachéotomisé et soumis à la respiration artificielle reçoit en injection intraveineuse 2 centigrammes de curare, puis, quand l'immobilité est absolue, l'extrait de 1/2 queue de Scorpion. Le ralentissement cardiaque se produit très brusquement, 30 secondes après l'injection, et persiste 2 minutes à un rythme variant de 75 à 100 par minute.

Un lapin, trachéotomisé et soumis à la respiration artificielle, reçoit en injection intraveineuse 2 milligrammes de venin de Bungarus caeruleus (curarisant comme le venin de Cobra). L'immobilité étant réalisé après 30 minutes, je pratique une injection intraveineuse de l'extrait de 1 1/2 queue de Scorpion. Le ralentissement du cœur est très précoce : il commence moins de 10 secondes après l'injection et persiste 8 minutes au rythme de 60 par minute.

Expérience 297.

Un chien de 10 kilogrammes est trachéotomisé et soumis à la respiration artificielle. J'injecte dans la veine pédieuse d'abord 7 centigrammes de curare, puis, dès que l'immobilité est absolue, l'extrait de 5 queues de Scorpions.

TEMPS	PRESSIION ARTÉRIELLE (EN MM.)	RYTHME CARDIAQUE
Au moment de l'injection. .	86	120
10 secondes après l'injection.	134	120
20 — — — — —	202	60
30 — — — — —	227	48
60 — — — — —	225	48
90 — — — — —	266	48
120 — — — — —	264	48
— — — — —	—	—
8 minutes après l'injection	184	60
12 — — — — —	175	60

Quelle est la *signification physiologique de ce ralentissement du cœur*? Deux hypothèses sont possibles : ou bien la cardio-modération est un phénomène essentiel de l'intoxication, au même titre que l'hypertension ci-devant étudiée ; — ou bien c'est un phénomène secondaire engendré non par le venin lui-même, mais comme moyen physiologique de défense contre l'hypertension scorpionique (on sait que le ralentissement du cœur a pour conséquence, toutes autres conditions égales, une diminution de la pression artérielle).

Raisonnons : si la cardio-modération est un phénomène essentiel de l'intoxication scorpionique, il sera sans doute possible de la manifester dans des conditions où l'hypertension a été supprimée, ou n'existe pas ; — si elle est la conséquence de l'hypertension, elle devra manquer dans tous les cas et à tous les moments où manque l'hypertension.

Or, dans plusieurs expériences, on remarque nettement sur les courbes circulatoires que la cardio-modération précède quelque peu l'hypertension, et débute en général durant la phase très courte (quelques secondes) de dépression qui précède d'ordinaire l'hypertension. Il en faut conclure que la cardio-modération n'est pas la conséquence physiologique de l'hypertension.

La même conclusion découle d'expériences dans lesquelles le venin de Scorpion est injecté à dose convenable dans les veines de lapins en état d'hypotension. Le venin de Scorpion provoque bien chez eux une élévation de la pression, mais si la dose est bien choisie, cette élévation de la pression ne la ramène pas à sa valeur normale. Et cependant, dans ces cas-là, la cardio-modération se produit. (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 13, fasc. 3, p. 469, 1913)

Expériences 298 à 301.

Je provoque l'hypotension : chez le lapin A par hémorragie (prise de 35 centimètres cubes de sang) ; chez le lapin B par injection intraveineuse de 3 milligrammes de venin de *Crotalus adamanteus* ; chez le lapin C par excitation du bout supérieur du nerf dépresseur ; chez le lapin D par section de la moelle dorsale au niveau de l'union du tiers supérieur et des deux tiers inférieurs. J'injecte dans les veines de ces lapins un extrait de queues de Scorpions ; la quantité injectée chez les lapins A et D correspond à 1 queue, chez les lapins B et C à 1/2 queue.

Les résultats de ces essais sont réunis dans le tableau suivant :

TEMPS	LAPIN A (1 QUEUR)		LAPIN B (1/2 QUEUR)		LAPIN C (1/2 QUEUR)		LAPIN D (1 QUEUR)	
	Press.	Ryth.	Press.	Ryth.	Press.	Ryth.	Press.	Ryth.
Au moment de l'injection . . .	45	220	57	220	54	230	53	210
1/2 minute. . . .	70	220	75	72	62	230	92	210
1 —	80	90	89	80	101	110	104	75
2 —	99	120	103	110	94	120	101	75
3 —	90	220	108	220	90	—	100	90
4 —	77	220	107	220	82	90	96	—
5 —	73	220	106	220	86	90	99	140
6 —	72	220	104	220	87	—	99	210

Quel est le mécanisme physiologique de cette cardio-modération? Est-elle la conséquence d'une action exercée sur le cœur par le nerf vague? Si oui, la cardio-modération scorpionique ne doit pas se produire chez les animaux dont les nerfs vagues auront été sectionnés, ou chez les animaux dont les nerfs vagues auront été paralysés par l'atropine.

Dans un premier groupe d'expériences, j'ai sectionné les deux nerfs vagues dans la région cervicale, après avoir injecté le venin de Scorpion dans les veines du lapin, et alors que la modération cardiaque s'était déjà manifestée. J'ai obtenu le retour immédiat au rythme rapide.

De telles expériences ne valent évidemment qu'à condition d'être multipliées et de fournir dans tous les cas sans exception le même résultat positif; car la cardio-modération engendrée par le venin de Scorpion est un phénomène temporaire, de durée variable suivant les animaux en expérience : il se pourrait (si l'on se bornait à faire une expérience) que le retour au rythme rapide se fût fait sans couper les nerfs vagues, au moment même où on les a coupés. On ne saurait élever cette objection si les expériences sont multiples et les résultats constants. Or, j'ai fait 6 essais, et je n'ai pas observé de résultat discordant.

Dans un second groupe d'expériences, j'ai sectionné les deux nerfs vagues avant d'injecter le venin de Scorpion dans les veines. J'ai noté le rythme cardiaque en inscrivant la pression,

puis j'ai injecté le venin de Scorpion. Dans ces conditions, je n'ai jamais observé la cardio-modération qui se produit toujours, sans aucune exception chez les lapins à nerfs vagues intacts. Donc l'intégrité des nerfs vagues est une condition nécessaire de la cardio-modération de l'intoxication scorpionique.

Au lieu de couper les nerfs vagues, on peut, après les avoir mis à nu, faire agir sur eux une solution de cocaïne pour en supprimer la conductibilité, sans en interrompre la continuité. Le venin de Scorpion, injecté dans les veines de lapins à nerfs vagues cocaïnisés, ne provoque pas plus de cardio-modération qu'il n'en provoque chez les lapins à nerfs vagues sectionnés.

L'intégrité anatomique et physiologique des nerfs vagues est donc une condition nécessaire de la cardio-modération scorpionique.

Dans une troisième série d'expériences, j'ai injecté $1/2$ milligramme de sulfate d'atropine sous la peau ou dans les veines de lapins, puis le venin de Scorpion. La cardio-modération ne se produit pas. Or, comme on sait, l'atropine agit sur les terminaisons cardio-modératrices du nerf vague. La conclusion est la même que ci-dessus.

Il résulte nécessairement de là que, chez le lapin normal, la cardio-modération scorpionique est commandée par le bulbe rachidien, puisque les nerfs vagues sont issus du bulbe. Il est facile de justifier expérimentalement cette proposition : il suffit d'injecter de la cocaïne dans le 4^e ventricule pour suspendre les activités bulbaires, automatiques et réflexes, en prenant soin d'entretenir la vie par la respiration artificielle. Dans ces conditions, la cardio-modération scorpionique ne se produit pas (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 13, fasc. 3, p. 471, 1913).

Expérience 302.

Un lapin trachéotomisé, soumis à la respiration artificielle, reçoit $3/4$ de centigramme de cocaïne dans le 4^e ventricule. La pression tombe à 34 millimètres ; la respiration spontanée est supprimée ; les réflexes bulbaires sont abolis. J'injecte dans les veines du lapin l'extrait de $1/2$ queue de Scorpion. Après 30 secondes, la pression monte : elle est de 82 millimètres à 1 minute ; elle est de 130 millimètres à 1 minute $1/2$; mais on ne constate aucun ralentissement du cœur.

La cardio-modération est-elle provoquée par une irritation du centre cardio-modérateur bulbaire, ou celui-ci joue-t-il le rôle de centre réflexe, une excitation périphérique étant conduite au bulbe qui la réfléchit sur l'appareil cardio-modérateur périphérique (ganglions modérateurs intra-cardiaques); — et dans cette hypothèse, quel est le lieu d'origine de cette excitation, quelles sont les voies centripètes? Ce sont là problèmes que je n'ai pas abordés.

On constate encore, dans les réactions protéotoxiques et anaphylactiques, un fait vasculaire intéressant, qui m'a été révélé par hasard : c'est *l'augmentation de la perméabilité de la paroi des vaisseaux sanguins*.

Les venins curarisants (Cobra, Hamadryas, Krait, par exemple) étant en même temps protéotoxiques, je m'étais demandé si les venins protéotoxiques ne sont pas aussi curarisants.

Les venins protéotoxiques sont, comme nous l'avons vu, tantôt fortement dépresseurs (venin de *Crotalus adamanteus*) et tantôt coagulants (venin de *Daboïa*). Manifester dans un venin fortement dépresseur la présence d'une substance curarisante est chose difficile, car la dépression peut provoquer la mort longtemps avant que la paralysie périphérique ait pu s'établir. Manifester dans un venin coagulant la présence d'une substance curarisante est chose difficile, car la thrombose généralisée qui succède à l'injection intraveineuse de ce venin entraîne la mort de l'animal longtemps avant que la paralysie périphérique ait pu se révéler.

Pour tourner la difficulté, j'avais songé à injecter ces divers venins, non plus seuls, mais mélangés avec du venin de Cobra. Injecté à dose déterminée, le venin de Cobra tue le lapin en un temps toujours le même, ou à très peu près (à quelques minutes près). Si le mélange de venin de Cobra à dose déterminée et d'un autre venin tue plus vite que le venin de Cobra seul, il semble légitime d'admettre que ce second venin contient une substance curarisante dont l'action vient s'ajouter à celle du

venin de Cobra. Si le mélange des venins ne tue pas plus vite que le venin de Cobra seul, à la dose où il se trouve dans le mélange des venins injectés, c'est sans doute que le venin ajouté ne contient pas de substance curarisante.

Or, en procédant ainsi, on peut, soit en réduisant la dose du venin coagulant ou du venin dépresseur, soit en les injectant préalablement sous la peau ou dans les muscles (grâce à quoi on diminue considérablement leurs effets dépresseur ou coagulant), diminuer les inconvénients de leur inoculation et éviter la mort par coagulation ou par dépression, de façon à ne plus laisser se manifester que l'action curarisante.

Expériences 303 à 312.

Le venin de *Crotalus adamanteus* a été injecté mélangé au venin de Cobra. Le venin de Daboïa a été injecté seul dans les muscles de la cuisse, et cette injection a été suivie, à 1 heure d'intervalle environ, de l'injection intraveineuse du venin de Cobra.

Le tableau suivant résume ces essais :

POIDS DU LAPIN (EN GR.)	SUBSTANCE INJECTÉE (EN MGR.)			DÉBUT DES ACCI- DENTS (EN MINUTES)		ARRÊT (EN MINUTES)	
	Venin de Cobra	Venin de Crot. ad.	Venin de Daboïa	Resp.	Card.	Resp.	Card.
2.140	2	—	—	8	12	19	23
2.165	2	—	—	12	16	21	25
2.470	2	1	—	6	9	17	21
2.430	2	1	—	—	9	19	24
2.120	2	2	—	7	8	14	18
1.780	2	2	—	6	9	12	14
2.330	2	3	—	—	7	11	13
1.900	2	3	—	5	9	11	14
1.940	2	—	5	6	9	12	16
1.540	2	—	5	6	9	13	17

Donc le venin de *Crotalus adamanteus* et le venin de Daboïa précipitent l'évolution de la paralysie type curare produite par le venin de Cobra (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 11, fasc. 3, p. 298, 1912).

En faut-il conclure que ces deux venins contiennent nécessairement, comme le venin de Cobra, une substance curarisante, ajoutant son action à celle contenue dans celui-ci? Il est

facile de démontrer que cette conclusion ne s'impose pas, tout au contraire.

Les lapins qui ont reçu 3 milligrammes de venin de *Crotalus adamanteus* et 2 milligrammes de venin de Cobra sont morts en 13 et 14 minutes, comme ils mourraient en 13 à 14 minutes s'ils avaient reçu en injection intraveineuse 3 à 4 milligrammes de venin de Cobra. Or, ils n'en ont reçu que 2 milligrammes ; par conséquent, il faudrait admettre, si l'action du venin de *Crotalus adamanteus* était vraiment une action curarisante, que les 3 milligrammes de ce venin qu'on a injectés sont équivalents à 1 à 2 milligrammes de venin de Cobra, en tous cas au moins à 1 milligramme. Or, le lapin qui reçoit en injection intraveineuse 1 milligramme de venin de Cobra meurt en 50 minutes environ ; donc le lapin qui reçoit 3 milligrammes de venin de *Crotalus adamanteus* seul dans les veines devrait mourir lui aussi, curarisé en 50 minutes. Or, l'injection intraveineuse de 3 à 4 milligrammes de venin de *Crotalus adamanteus* ne tue généralement pas le lapin.

Ces considérations conduisent à admettre que l'action adjuvante exercée par le venin de *Crotalus adamanteus* sur la curarisation cobraïque ne saurait être considérée comme due à l'intervention d'une substance curarisante contenue dans ce venin et ajoutant son action à celle de la substance curarisante du venin de Cobra.

Et c'est ainsi que les choses se passent comme si le venin de *Crotalus adamanteus* contenait une substance qui agirait sans doute sur la paroi vasculaire pour en augmenter la perméabilité et favoriser le passage du venin de Cobra à travers cette paroi, de telle sorte que ce dernier arrivant plus vite et plus abondamment au contact des éléments sensibles à son action, la paralysie périphérique est prématurément réalisée.

D'autres hypothèses sans doute pourraient être proposées, mais, s'il fallait à tout prix émettre une hypothèse, celle-là me paraît actuellement plus satisfaisante que toute autre, car elle rend compte en même temps des œdèmes et infiltrations séreuses et des suffusions sanguines, qui se manifestent soit au point d'injection du venin de *Crotalus adamanteus*, soit en diverses

régions de l'économic, quand on injecte le venin dans les veines.

Cette propriété, que possèdent ces venins de *Crotalus adaman-teus* et de *Daboia*, d'accélérer l'évolution des accidents de la cobraïisation est une propriété protéotoxique; nous la pouvons en effet manifester dans la réaction générale de séro-anaphylaxie.

A cet effet, j'ai anaphylactisé des lapins par injections sous-cutanées de sérum de cheval, en réalisant les injections préparatoires 1, 2, 3 ou 4 fois. Une semaine après la dernière injection préparatoire, j'ai injecté dans les veines du lapin préparé 5 centimètres cubes de sérum de cheval, puis, quelques (6 à 45) minutes plus tard, 2 milligrammes de venin de Cobra dissous dans 2 centimètres cubes d'eau salée à 1 p. 100. Comparativement, j'ai fait sur des lapins neufs, toutes autres conditions étant égales, les mêmes injections de sérum de cheval, 5 centimètres cubes, puis de venin, 2 milligrammes. J'ai noté l'évolution de la cobraïisation chez les deux catégories de lapins, à l'aide des courbes respiratoires et circulatoires recueillies.

Expériences 313 à 325.

Les résultats de ces expériences sont réunis dans le tableau suivant (p. 214). On voudra bien ne comparer entre elles que les données d'une série, les liqueurs employées, dans les diverses séries n'étant pas rigoureusement identiques.

Comme on en peut juger par les résultats consignés au tableau suivant (p. 214), l'injection de sérum de cheval dans les veines du lapin anaphylactisé a pour conséquence une évolution plus rapide de la cobraïisation engendrée par injection intraveineuse de venin de Cobra, comme si les vaisseaux sanguins avaient acquis une perméabilité exagérée pour la substance curarisante de ce venin.

Je reviendrai plus tard sur ce fait, qui a une assez grande importance, pour rendre compte de certaines anomalies apparentes de sérothérapie anticobraïque.

Je rappelle l'exagération de la lymphogénèse signalée (p. 98) dans la réaction d'anaphylaxie, qui s'accorde bien avec l'idée d'une exagération de la perméabilité vasculaire.

SÉRIE	POIDS DU LAPIN (EN GR.)	ÉTAT DU LAPIN	NOMBRE DES INJECTIONS ANAPHYLAC- TISANTES	INTERVALLE ENTRE LE DÉBUT DE LA PRÉPARATION ANAPHYLAC- TIQUE ET L'ESSAI (EN JOURS)	QUANTITÉ DE SÉRUM INJECTÉE (EN CMC.)	QUANTITÉ DE VÉRIN INJECTÉE (EN MGR.)	INTERVALLE ENTRE LES INJECTIONS DE SÉRUM ET DE VÉRIN (EN MINUTES)	DÉBUT DES ACCIDENTS (EN MINUTES)		ARRÊT (EN MINUTES)	
								resp.	card.	resp.	card.
1	2.310	neuf anaph.	3	30	5	2	10	8 1/2	14 1/2	20	24 1/2
	2.410				5	2	10	—	10	16	20
2	1.810	neuf anaph.	3	30	5	2	15	6	10	17	22
	1.820				5	2	15	—	9	16	18
3	1.775	neuf anaph.	3	35	5	2	6	—	10	18	21
	2.120				5	2	6	—	3 1/2	6 1/2	7 1/2
4	2.480	neuf anaph. id.	4	30	5	2	10	9	15	21	25
	2.185				5	2	10	—	7	14	18
	2.020		4	30	5	2	10	3 1/2	5	6 1/2	9
5	2.020	neuf anaph. id. id.	4	30	5	2	30	9	14	19	23
	2.180				5	2	30	—	12 1/2	17	20
	2.070				5	2	30	—	8	13 1/2	16
	2.180				5	2	45	—	5 1/2	8	10 1/2

Il est une dernière manifestation de la réaction d'anaphylaxie, chez le lapin, dont je me suis efforcé d'élucider au moins partiellement le mécanisme, c'est *la polypnée*.

Le problème que je me suis posé est celui-ci : la polypnée de la réaction de séro-anaphylaxie du lapin (ou l'accélération respiratoire, dans les cas où il n'y a pas de vraie polypnée) et de la réaction d'intoxication protéique est-elle la conséquence d'une action s'exerçant directement sur les centres nerveux ; ou bien l'action qui la provoque agit-elle en dehors des centres, qui fonctionnent alors comme centres réflexes ? Est-ce ou n'est-ce pas une réaction neurotoxique, pour employer un mot dont on a fait un usage abusif, parce qu'on l'a appliqué sans discernement, neurotoxique voulant dire, si je ne me trompe, action toxique produite directement au niveau des centres nerveux.

J'ai réalisé la réaction générale d'anaphylaxie comparative chez des animaux n'ayant subi aucune opération, ou chez des animaux ayant subi la double section des nerfs vagues dans la région du cou. J'ai constaté que, chez les premiers, la polypnée se produit presque constamment quand on injecte dans les veines du sérum de cheval et qu'elle ne se produit pas chez les derniers.

J'ai donné ci-devant (p. 31) un exemple de polypnée particulièrement remarquable par son intensité, dans la réaction séro-anaphylactique du lapin, le rythme passant de 60 à 300 environ, au moins pendant quelques minutes, et demeurant supérieur à 100 pendant 25 minutes.

Expériences 326 à 331.

Le tableau suivant contient les résultats d'observations faites sur 6 lapins A, B, C, D, E, F, anaphylactisés par 4 injections sous-cutanées de 5 centimètres cubes de sérum de cheval, faites de 7 jours en 7 jours, la dernière pratiquée 8 jours avant l'essai d'anaphylaxie. Dans tous ces essais, j'ai injecté 5 centimètres cubes de sérum de cheval.

TEMPS	A	B	C	D	E	F
Au moment de l'inject.	50	70	70	80	60	60
1 minute après	50	110	70	80	80	60
2 —	85	180	90	120	100	140
3 —	180	180	120	96	115	140
4 —	20	160	140	80	140	160
5 —	160	150	130	80	160	130
6 —	140	130	90	80	180	96
8 —	110	120	80	80	170	80
10 —	96	100	70	80	96	80
12 —	80	90	60	80	80	80
15 —	50	80	60	80	60	80
20 —	50	70	60	80	60	80

Comparativement voici des résultats obtenus chez des lapins séro-anaphylactisés, ayant subi la double vagotomie au niveau du cou, et trachéotomisés (afin d'éviter la dyspnée, qui parfois suit la double vagotomie, en raison de la paralysie laryngée qu'elle détermine). La polypnée ne s'est pas produite; dans la plupart des cas, le rythme respiratoire n'a pas changé; — dans quelques cas pourtant, il y a eu une faible accélération respiratoire de courte durée. Les lapins qui ont été employés ici étaient anaphylactisés par 4 injections hebdomadaires de 5 centimètres cubes de sérum de cheval. Ils recevaient en injection intraveineuse pour l'essai 5 centimètres cubes du même sérum.

Expériences 322 à 324.

Dans le tableau suivant :

TEMPS	LAPIN M		LAPIN N		LAPIN P	
	Pr. art.	R. resp.	Pr. art.	R. resp.	Pr. art.	R. resp.
Au moment de l'injection.	125	64	108	76	88	64
1 minute.	127	64	105	76	85	64
2 —	122	64	96	76	81	64
3 —	114	64	72	76	71	72
4 —	85	64	69	76	63	72
5 —	60	64	58	76	66	72
6 —	52	64	58	76	71	64
8 —	53	64	62	76	78	64
10 —	55	64	60	76	73	64
12 —	56	64	61	76	76	64
15 —	59	64	63	76	77	64
18 —	65	64	62	76	78	64

je n'ai réuni que les résultats de 3 expériences prises entre d'autres tout à fait équivalentes : le rythme respiratoire n'a pas été modifié chez les lapins M et N; il a présenté chez le lapin P une faible accélération durant quelques minutes. J'ai noté les modifications de la pression, pour bien établir l'existence d'une réaction d'anaphylaxie.

La différence est donc très frappante entre les résultats des deux séries de lapins, ceux qui ont subi la double vagotomie et ceux qui ont conservé leurs nerfs vagues intacts.

Dans les expériences suivantes, l'injection intraveineuse de sérum a été faite chez des lapins séro-anaphylactisés à nerfs vagues intacts (les nerfs vagues avaient été seulement dénudés et chargés sur des fils, de façon qu'au moment choisi, leur section put être faite instantanément). La polypnée s'établit; les nerfs vagues sont coupés brusquement. On constate dans tous les cas la suppression de la polypnée.

Expériences 325 à 328.

Dans le tableau suivant, contenant les résultats correspondant à ces expériences, le signe \times indique le moment de la section des nerfs vagues.

TEMPS	LAPIN R		LAPIN S		LAPIN T		LAPIN V
	Pr. art. (mm.)	R. resp.	Pr. art. (mm.)	R. resp.	Pr. art. (mm.)	R. resp.	R. resp.
Au début	98	64	128	60	104	52	60
1 minute	92	200	120	120	96	52	60
2 —	71	172 \times	113	112 \times	75	120	60
3 —	67	56	121	40	70	140	140
4 —	54	64	118	40	59	130 \times	140
5 —	49	64	111	48	52	40	140 \times
6 —	45	64	102	56	49	40	52
8 —	48	64	102	56	48	48	48
10 —	48	64	103	56	53	48	72
12 —	46	64	102	56	52	48	64
15 —	47	64	108	56	53	48	60
18 —	53	64	109	56	54	48	60

Dans ces expériences, prises parmi d'autres équivalentes, la section des nerfs vagues supprime la polypnée, en général définitivement : cependant le lapin V a présenté à la minute 10 une accélération de courte durée. Notons que, chez tous ces lapins, la section des nerfs vagues a déterminé un ralentissement temporaire de la respiration, par rapport à sa valeur normale.

On peut donc admettre que la polypnée ou l'accélération respiratoire de la crise de séro-anaphylaxie est provoquée essentiellement, sinon exclusivement par une action périphérique, s'exerçant principalement dans la région d'innervation des nerfs vagues et transmise par les nerfs vagues aux centres nerveux ; c'est un phénomène réflexe.

Des résultats équivalents ont été obtenus dans des expériences d'intoxication par le venin de *Crotalus adamanteus* chez des lapins neufs. La double vagotomie, pratiquée alors que s'est établie la polypnée, la supprime instantanément ; mais, dans les essais que j'ai faits, il n'a pas été rare de voir se manifester pour quelques minutes, quelque temps après la section des nerfs, une accélération respiratoire modérée, mais très nette. Cette réapparition de l'accélération respiratoire après double vagotomie, plus fréquente dans l'intoxication crotalique que dans la réaction d'anaphylaxie, démontre que toutes les impressions périphériques génératrices de polypnée ne sont pas localisées dans le territoire anatomique de distribution des nerfs vagues.

De tous ces faits, relatifs aux modifications de la coagulabilité du sang, à l'hypertension et à l'hypotension, à la cardio-modération, à la polypnée ou à l'accélération respiratoire, il résulte que *la protéine toxique n'agit pas sur les éléments du système nerveux central directement, mais bien à la périphérie*, et que, par conséquent, *il ne saurait être question en anaphylaxie, comme en protéotoxie, de manifestations neurotoxiques.*

CHAPITRE XII

L'ANAPHYLAXIE PASSIVE DU LAPIN

SOMMAIRE. — *Recherches antérieures sur l'anaphylaxie passive, de Richet, de Nicolle, de Gay et Southardt, de Nolf, de Briot. Premières tentatives pour manifester par la réaction générale d'anaphylaxie une anaphylaxie sérique passive chez le lapin. Reprise des expériences : résultats positifs, mais peu accentués. Cobra-anaphylaxie passive du lapin. L'anaphylaxie passive du lapin n'est pas spécifique.*

L'anaphylaxie que nous avons étudiée jusqu'ici, et qu'on engendre en injectant aux animaux des substances sensibilisantes (congestines, sérums, protéines, venins), peut être appelée *anaphylaxie active*, par analogie avec l'immunité active, qu'on engendre de même façon. Mais on peut considérer en outre une *anaphylaxie passive*, comme on a considéré une immunité passive, et qu'on engendre par injection, chez un animal neuf, de sérum d'animal activement anaphylactisé.

Plusieurs expérimentateurs ont noté que, si on injecte à des animaux neufs du sérum d'animaux anaphylactisés, on communique aux animaux ainsi traités une hypersensibilité spécifique, les rendant en quelque mesure semblables aux animaux activement anaphylactisés. C'est donc que les injections anaphylactisantes (anaphylaxie active), en même temps qu'elles engendrent l'état d'anaphylaxie active, font apparaître dans le sang circulant des substances capables de transmettre aux animaux neufs l'état d'anaphylaxie (anaphylaxie passive). Ces substances

ont été appelées *Toxogénines* par Ch. Richet et *Sensibilisines* par Besredka.

Ch. Richet (*C. R. Soc. de biologie*. 1902, p. 170) a noté cette anaphylaxie passive dans ses recherches sur la mytilo-congestine et sur l'actino-congestine. Le sérum d'un chien ayant subi 19 jours auparavant une injection de mytilo-congestine, injecté à un chien neuf, à la dose de 85 centimètres cubes, anaphylactise ce dernier pour la mytilo-congestine. Le sérum d'un chien traité par l'actino-congestine communique une sensibilité exagérée à l'action toxique de cette substance à un chien neuf, auquel il avait été injecté à une dose comprise entre 2 1/2 et 3 centimètres cubes par kilogramme.

Nicolle (*Ann. Inst. Pasteur* 1906, p. 280 et 1907 p. 128) a reconnu que le sérum de lapins ayant reçu quotidiennement dans le péritoine ou dans les veines 1 centimètre cube de sérum de cheval, pouvait, à la dose de 20 à 40 centimètres cubes, anaphylactiser des lapins neufs; ceux-ci, en effet, d'après Nicolle, présentaient 24 heures plus tard, les lésions du phénomène d'Arthus, au point où on leur injectait du sérum de cheval.

Gay et Southardt (*J. of med. Res.* 1907, p. 143), Otto (*Münch. med. Woch.* 1907, n° 34) et d'autres ont démontré l'existence d'une anaphylaxie passive chez le cobaye. Cette anaphylaxie passive ne se manifesterait, d'après ces auteurs, que 24 heures après l'injection du sérum d'anaphylactisé. D'après Ch. Richet, elle serait, chez le chien, beaucoup plus précoce.

« Le moment où l'anaphylaxie passive est transmise, écrit Ch. Richet. (*L'anaphylaxie* 1902, p. 146) a été estimé par Otto et par d'autres auteurs à 24 heures au moins. N'ayant pas fait à cet égard d'expériences sur le cobaye, je n'oserais nier qu'il en est ainsi; mais, par l'injection d'une toxine, jouant le rôle d'antigène chez le chien, la transmission de l'anaphylaxie passive est immédiate. Chez un chien, j'ai vu, au bout de 2 heures, que l'anaphylaxie passive était déjà très accentuée.

« D'ailleurs la meilleure preuve que l'anaphylaxie peut être immédiate, c'est qu'on peut réaliser l'anaphylaxie *in vitro*, c'est-à-dire mélanger avec l'antigène le sérum de l'animal anaphylactisé et obtenir la réaction anaphylactique immédiate. »

La dose de sérum nécessaire pour provoquer l'anaphylaxie passive est petite pour le cobaye: il suffirait de 1 centimètre cube de sérum de cobaye anaphylactisé pour rendre un cobaye neuf sensible à l'injection intrapéritonéale de 5 centimètres cubes de sérum de cheval, d'après Otto. Les quantités employées par Ch. Richet pour anaphylactiser le chien sont plus grandes.

La durée de l'anaphylaxie passive n'est pas rigoureusement fixée: elle varie sans doute avec la substance qui a engendré l'anaphylaxie du fournisseur de sérum et avec l'espèce animale sur laquelle on expérimente. Ch. Richet l'a vue persister 20 jours chez le chien; Gay et Southardt l'ont vue durer 15 jours chez le cobaye.

Nolf (*Bull. Acad. roy. de Belgique, Cl. des Sc.* 1910, n° 8, p. 669) a indiqué un cas fort intéressant d'anaphylaxie passive chez le chien. Il injectait du venin de Cobra à dose non mortelle à des chiens à plusieurs reprises, et il constatait que les animaux ainsi traités présentent dans une première période (période d'anaphylaxie) une hypersensibilité à l'action du venin (il serait plus exact de dire, ce que ne fait pas Nolf, à l'action protéotoxique du venin), puis, dans une seconde période (période d'immunisation), une insensibilité absolue ou presque absolue à l'action du venin. Injectant alors dans les veines de chiens neufs des mélanges en proportions variables de venin de Cobra et de sérum sanguin d'un des chiens préparés et immunisés, il constate que, selon les proportions relatives des deux constituants du mélange injecté, il obtient, chez le chien neuf, les manifestations d'anaphylaxie, ou il ne les obtient pas.

Sans entrer dans l'analyse détaillée et la discussion de ce travail, nous en retiendrons que, dans quelques essais tout au moins, Nolf a obtenu des résultats indiscutables manifestant une anaphylaxie passive.

Tous les auteurs sont d'ailleurs d'accord pour admettre, chez le cobaye et chez le chien, la réalité d'une anaphylaxie passive, qui peut être obtenue sans difficulté dans des conditions parfaitement nettes. J'ai rappelé ci-dessus les conclusions de Nicolle, qui avait reconnu l'anaphylaxie passive du lapin en constatant que le lapin ayant subi l'injection de sérum de lapin séro-anaphylactisé présente les accidents locaux typiques quand, 24 heures après l'injection préparatoire, on injecte sous la peau de la paroi abdominale du sérum de cheval.

Briot (*C. R. Soc. de biologie*, 1910, p. 402) anaphylactise des lapins par de très nombreuses injections intrapéritonéales de sérum de cheval très rapprochées (31 injections en 40 jours), saigne ces lapins 8 jours après la dernière injection préparatoire et recueille le sérum. De ce sérum, il injecte quelques centimètres cubes dans les veines d'un lapin neuf; 24 heures plus tard, il injecte, toujours dans les veines, 5 centimètres cubes de sérum de cheval. Des lapins ainsi traités, les uns meurent en quelques minutes, les autres présentent des troubles temporaires: « ils sont assez indisposés, dit Briot, troubles anaphylactiques très marqués », ce qui manque à coup sûr totalement de précision.

ont été appelées *Toxogénines* par Ch. Richet et *Sensibilisines* par Besredka.

Ch. Richet (*C. R. Soc. de biologie*. 1902, p. 170) a noté cette anaphylaxie passive dans ses recherches sur la mytilo-congestine et sur l'actino-congestine. Le sérum d'un chien ayant subi 19 jours auparavant une injection de mytilo-congestine, injecté à un chien neuf, à la dose de 85 centimètres cubes, anaphylactise ce dernier pour la mytilo-congestine. Le sérum d'un chien traité par l'actino-congestine communique une sensibilité exagérée à l'action toxique de cette substance à un chien neuf, auquel il avait été injecté à une dose comprise entre 2 1/2 et 3 centimètres cubes par kilogramme.

Nicolle (*Ann. Inst. Pasteur* 1906, p. 280 et 1907 p. 128) a reconnu que le sérum de lapins ayant reçu quotidiennement dans le péritoine ou dans les veines 1 centimètre cube de sérum de cheval, pouvait, à la dose de 20 à 40 centimètres cubes, anaphylactiser des lapins neufs; ceux-ci, en effet, d'après Nicolle, présentaient 24 heures plus tard, les lésions du phénomène d'Arthus, au point où on leur injectait du sérum de cheval.

Gay et Southardt (*J. of med. Res.* 1907, p. 143), Otto (*Münch. med. Woch.* 1907, n° 34) et d'autres ont démontré l'existence d'une anaphylaxie passive chez le cobaye. Cette anaphylaxie passive ne se manifesterait, d'après ces auteurs, que 24 heures après l'injection du sérum d'anaphylactisé. D'après Ch. Richet, elle serait, chez le chien, beaucoup plus précoce.

« Le moment où l'anaphylaxie passive est transmise, écrit Ch. Richet. (*L'anaphylaxie* 1902, p. 146) a été estimé par Otto et par d'autres auteurs à 24 heures au moins. N'ayant pas fait à cet égard d'expériences sur le cobaye, je n'oserais nier qu'il en est ainsi; mais, par l'injection d'une toxine, jouant le rôle d'antigène chez le chien, la transmission de l'anaphylaxie passive est immédiate. Chez un chien, j'ai vu, au bout de 2 heures, que l'anaphylaxie passive était déjà très accentuée.

« D'ailleurs la meilleure preuve que l'anaphylaxie peut être immédiate, c'est qu'on peut réaliser l'anaphylaxie *in vitro*, c'est-à-dire mélanger avec l'antigène le sérum de l'animal anaphylactisé et obtenir la réaction anaphylactique immédiate. »

La dose de sérum nécessaire pour provoquer l'anaphylaxie passive est petite pour le cobaye: il suffirait de 1 centimètre cube de sérum de cobaye anaphylactisé pour rendre un cobaye neuf sensible à l'injection intrapéritonéale de 5 centimètres cubes de sérum de cheval, d'après Otto. Les quantités employées par Ch. Richet pour anaphylactiser le chien sont plus grandes.

La durée de l'anaphylaxie passive n'est pas rigoureusement fixée: elle varie sans doute avec la substance qui a engendré l'anaphylaxie du fournisseur de sérum et avec l'espèce animale sur laquelle on expérimente. Ch. Richet l'a vue persister 20 jours chez le chien; Gay et Southardt l'ont vue durer 15 jours chez le cobaye.

Nolf (*Bull. Acad. roy. de Belgique, Cl. des Sc.* 1910, n° 8, p. 669) a indiqué un cas fort intéressant d'anaphylaxie passive chez le chien. Il injectait du venin de Cobra à dose non mortelle à des chiens à plusieurs reprises, et il constatait que les animaux ainsi traités présentent dans une première période (période d'anaphylaxie) une hypersensibilité à l'action du venin (il serait plus exact de dire, ce que ne fait pas Nolf, à l'action protéotoxique du venin), puis, dans une seconde période (période d'immunisation), une insensibilité absolue ou presque absolue à l'action du venin. Injectant alors dans les veines de chiens neufs des mélanges en proportions variables de venin de Cobra et de sérum sanguin d'un des chiens préparés et immunisés, il constate que, selon les proportions relatives des deux constituants du mélange injecté, il obtient, chez le chien neuf, les manifestations d'anaphylaxie, ou il ne les obtient pas.

Sans entrer dans l'analyse détaillée et la discussion de ce travail, nous en retiendrons que, dans quelques essais tout au moins, Nolf a obtenu des résultats indiscutables manifestant une anaphylaxie passive.

Tous les auteurs sont d'ailleurs d'accord pour admettre, chez le cobaye et chez le chien, la réalité d'une anaphylaxie passive, qui peut être obtenue sans difficulté dans des conditions parfaitement nettes. J'ai rappelé ci-dessus les conclusions de Nicolle, qui avait reconnu l'anaphylaxie passive du lapin en constatant que le lapin ayant subi l'injection de sérum de lapin séro-anaphylactisé présente les accidents locaux typiques quand, 24 heures après l'injection préparatoire, on injecte sous la peau de la paroi abdominale du sérum de cheval.

Briot (*C. R. Soc. de biologie*, 1910, p. 402) anaphylactise des lapins par de très nombreuses injections intrapéritonéales de sérum de cheval très rapprochées (31 injections en 40 jours), saigne ces lapins 8 jours après la dernière injection préparatoire et recueille le sérum. De ce sérum, il injecte quelques centimètres cubes dans les veines d'un lapin neuf; 24 heures plus tard, il injecte, toujours dans les veines, 5 centimètres cubes de sérum de cheval. Des lapins ainsi traités, les uns meurent en quelques minutes, les autres présentent des troubles temporaires: « ils sont assez indisposés, dit Briot, troubles anaphylactiques très marqués », ce qui manque à coup sûr totalement de précision.

phylactisé. Mais cette anaphylaxie passive s'est montrée ici extrêmement modérée, infiniment moindre que l'anaphylaxie active.

J'ai repris, d'autre part, la question de l'*anaphylaxie passive du lapin*, en anaphylactisant activement les animaux à l'aide de *venin de Cobra* (*Arch. internat de physiologie*, vol. 5, fasc. 2, p. 161, 1919).

Du venin de Cobra en solution à 1 pour 10.000 dans l'eau salée a été injecté sous la peau de la paroi abdominale, à dose non mortelle ($\frac{1}{5}$ de milligramme), de 7 jours en 7 jours, durant 8 semaines. Ces lapins (je l'ai vérifié) étaient fortement anaphylactisés pour l'action protéotoxique du venin de Cobra. Ils furent sacrifiés par section du cou; leur sang fut défibriné par battage, ou abandonné à la coagulation spontanée.

J'injectai, chez des lapins neufs, dans les veines, soit le sang défibriné total, soit le sérum seul, puis, 24 heures plus tard, je recherchai, en injectant dans les veines du venin de Cobra à la dose de 2 milligrammes, si les lapins ainsi préparés manifestaient une sensibilité plus grande que les lapins neufs à l'action protéotoxique de ce venin, c'est-à-dire si la dépression consécutive à l'injection était plus grande qu'elle ne l'est chez les lapins neufs, etc.

Expériences 332 à 336.

Pour faire les comparaisons, voici d'abord les résultats de 5 expériences, dans lesquelles 2 milligrammes de venin de Cobra furent injectés dans les veines de lapins neufs.

POIDS DU LAPIN (EN GR.)	DÉPRESSION (EN MM.)	ACCÉLÉR. RESPIR.	BOLS FÉCAUX
2.000	108 — 103 = 5	64 — 56 = 8	pas
2.200	125 — 113 = 12	80 — 64 = 16	pas
2.070	127 — 113 = 14	63 — 54 = 9	pas
2.000	100 — 87 = 13	60 — 44 = 16	2 en 20 minutes.
2.000	107 — 84 = 23	75 — 60 = 15	1 en 20 minutes.
Moyennes.	13	13	1

Expériences 337 à 346.

Voici maintenant les résultats de 10 expériences dans lesquelles 2 milligrammes de venin de Cobra furent injectés dans les veines de lapins ayant subi l'injection préparatoire dans les conditions ci-dessus notées.

POIDS DU LAPIN (EN GR.)	QUANTITÉ ET NATURE DE LA SUBSTANCE PRÉPARATOIRE INJECTÉE	DÉPRESSION (EN MM.)	ACCÉLÉRATION RESPIRATOIRE	BOLS FÉCAUX
1.620	20 cmc. sang dans veines.	121 - 96 = 25	64 - 44 = 20	pas
2.250	20 cmc. sang dans veines.	125 - 100 = 25	84 - 52 = 32	pas
2.050	10 cmc. sang dans veines et 10 cmc. dans péritoine	115 - 95 = 20	64 - 44 = 20	pas
2.000	10 cmc. sang dans veines.	112 - 86 = 26	64 - 48 = 16	16 en 20 min.
2.120	10 cmc. sang dans veines.	108 - 84 = 24	72 - 54 = 18	8 en 20 min.
2.120	10 cmc. sang dans veines et 10 cmc. dans péritoine.	113 - 85 = 28	88 - 64 = 24	pas
1.790	10 cmc. sang dans veines et 10 cmc. dans péritoine.	111 - 75 = 36	104 - 40 = 64	pas
1.950	15 cmc. sérum dans veines.	113 - 68 = 45	120 - 64 = 56	40 en 20 miu.
—	20 cmc. sérum dans veines.	118 - 43 = 75	75 - 54 = 21	24 en 20 min.
2.350	35 cmc. sérum dans veines.	115 - 15 = 100	112 - 64 = 48	30 en 20 min.
Moyennes.		40	32	12

On peut donc admettre que, pour le lapin comme pour le chien et le cobaye, il est possible de réaliser une anaphylaxie passive, notamment dans le cas de Cobra-anaphylaxie, mais aussi de séro-anaphylaxie. Toutefois, cette anaphylaxie passive n'est pas toujours très accentuée, et c'est le cas en particulier

quand il s'agit de séro-anaphylaxie. D'ailleurs, des conditions spéciales doivent être réalisées (notamment la longue durée de la préparation de l'animal, et la grande quantité de sang injectée), pour obtenir une anaphylaxie passive nette et indiscutable.

Dans mon premier mémoire sur la séro-anaphylaxie du lapin (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 7, fasc. 4, p. 471-4909), j'ai établi que les accidents généraux de la séro-anaphylaxie du lapin ne sont pas spécifiques. J'ai démontré qu'un lapin séro-anaphylactisé réagit à l'injection intraveineuse d'un sérum autre (sérum de cobaye) que celui (sérum de cheval) qui avait servi à la préparation — et à l'injection d'une liqueur albumineuse quelconque (solution de peptone de Witte, par exemple). J'ai démontré, d'autre part, que les lapins ovo-, gélatino- ou pepto-anaphylactisés réagissent à l'injection intraveineuse de sérum de cheval.

Depuis lors, j'ai constaté bien des faits équivalents, et, par notamment que les lapins ayant reçu des injections sous-cutanées de venins quelconques (par exemple de venins de Cobra, de Daboïa, de Cascavel, etc.) réagissent anaphylactiquement quand on injecte dans leurs veines du sérum de cheval, et que les lapins séro-anaphylactisés manifestent une exagération des accidents protéotoxiques quand on injecte dans leurs veines un venin quelconque, et qu'enfin les lapins préparés par injections répétées d'un venin quelconque présentent l'exagération anaphylactique des accidents protéotoxiques, quand on pratique chez eux l'injection intraveineuse d'un autre venin.

L'anaphylaxie active du lapin n'est donc pas spécifique. *L'anaphylaxie passive*, dont nous avons constaté l'existence *est-elle spécifique*, différant en cela de l'anaphylaxie active, ou, comme elle, n'est-elle pas spécifique ?

Expérience 347.

J'ai injecté dans les muscles des cuisses d'un lapin, de 6 en 6 jours, à 9 reprises, 4 centimètres cubes d'une solution de venin de *Crotalus adamanteus* à 1 pour 20.000 dans l'eau salée. Une semaine après la dernière

injection préparatoire, j'ai saigné le lapin et défibriné son sang par battage.

Dans le péritoine d'un lapin neuf, j'ai injecté 35 centimètres cubes de ce sang défibriné, puis, 24 heures plus tard, j'ai injecté dans les veines de ce lapin 10 centimètres cubes de sérum de cheval dilué (10 parties de sérum et 15 parties d'eau salée).

A la suite de cette injection, j'ai reconnu une chute de pression et une légère diminution de la coagulabilité du sang, mais je n'ai relevé ni accélération respiratoire, ni émission de bols fécaux.

Voici les résultats en ce qui concerne la pression carotidienne :

TEMPS	PRESS. ARTÉR. (EN MM).	TEMPS (suite).	PRESS. ARTÉR. (EN MM).
Au début	113	3 minutes	101
1/2 minute	113	4 —	99
1 —	113	5 —	99
1 1/2 —	112	6 —	100
2 —	109	8 —	100
2 1/2 —	105	10 —	99

A la minute 11, j'injecte dans les veines du lapin 5 centimètres cubes de sérum non dilué. Je constate une nouvelle chute, très faible du reste (comme il arrive généralement quand on répète l'injection intraveineuse), suivie d'un relèvement progressif vers la valeur d'avant les injections.

TEMPS	PRESS. ARTÉR. (EN MM).	TEMPS (suite)	PRESS. ARTÉR. (EN MM).
11 minutes	102	22 minutes	98
12 —	102	24 —	98
13 —	102	27 —	99
14 —	96	30 —	100
15 —	95	35 —	100
16 —	95	40 —	102
18 —	94	45 —	103
20 —	96	50 —	105

Le sang extrait des vaisseaux à la fin de cette observation, soit 50 minutes après la première injection, n'a présenté ses premiers flocons fibrineux que 15 minutes après la prise; 30 minutes après la prise, la coagulation était simplement à demi-faite; le sang n'était pris en un bloc compact que 50 minutes après la prise. Quand on opère dans les mêmes conditions chez un lapin neuf, on voit apparaître les premiers flocons fibrineux 8 à 10 minutes après la prise, et le sang est coagulé en bloc 15 minutes, exceptionnellement 20 minutes après la prise. Il y a donc eu ici un retard de coagulation.

Il faut reconnaître que la réaction d'anaphylaxie passive est faible dans cet essai, comme elle l'est d'ailleurs dans les essais

qui ont été notés ci-dessus (essais dans lesquels on injectait le sérum de cheval pour révéler l'anaphylaxie passive chez des lapins ayant reçu du sang de lapins activement séro-anaphylactisés).

L'anaphylaxie passive du lapin n'est pas plus spécifique que son anaphylaxie active. (Arch. internat. de physiologie, vol. 15, fasc. 2, p. 176, 1919).

CHAPITRE XIII

L'ANAPHYLAXIE-IMMUNITÉ

*SOMMAIRE. — Faits essentiels de l'intoxication par le venin de *Crotalus adamanteus*. Anaphylaxie déterminée par injections répétées de venin de *Crotalus adamanteus* chez le lapin, et sa mise en évidence par injection intraveineuse de sérum de cheval. Immunité déterminée dans les mêmes conditions et sa manifestation par la comparaison des accidents protéotoxiques chez les lapins neufs et chez les lapins préparés, d'une part, et par la résistance à l'action toxique de doses élevées de venin, d'autre part. Anaphylaxie-immunité.*

Second exemple d'anaphylaxie-immunité : analyse physiologique de la sensibilité au venin de Cobra du lapin préparé par injections sous-cutanées répétées de ce venin. Anaphylaxie protéotoxique combinée à l'immunité curarique. Exemples remarquables. Variabilité des symptomatologies d'intoxication cobraïque.

Anaphylaxie-immunité et immunité par anaphylaxie.

Dans le cours des recherches entreprises pour constater les anaphylaxies venimeuses, recherches qui ont été résumées ci-dessus (p. 162), j'ai constaté des faits remarquables dans le cas du venin de *Crotalus adamanteus*.

Je rappellerai tout d'abord que les accidents consécutifs à l'injection intraveineuse de ce venin sont divers, les plus manifestes étant la chute de pression généralement considérable et assez durable, la diminution de la coagulabilité du sang et quelquefois une accélération respiratoire.

Expérience 348.

Un lapin neuf reçoit, en injection intraveineuse 2 milligrammes de venin de *Crotalus adamanteus*.

TEMPS	PRESS. ART. (EN MM.)	R. RESP.	TEMPS (suite).	PRESS. ART. (EN MM.)	R. RESP.
Au début.	94	45	8 minutes.	55	120
1 minute .	49	78	10 —	56	80
2 —	39	78	12 —	57	66
3 —	42	78	15 —	60	56
4 —	44	90	18 —	63	52
5 —	51	120	21 —	63	48
6 —	52	120	24 —	63	45

Si on injecte à plusieurs reprises chez le lapin du venin de *Crotalus adamanteus* sous la peau, on détermine — comme cela se produit pour tous les autres venins — un état d'anaphylaxie, qu'on manifestera par exemple en pratiquant une injection intraveineuse de sérum de cheval, puisque l'anaphylaxie du lapin n'est pas spécifique. On notera des accidents protéotoxiques, modérés sans doute, mais nets pourtant, chute de pression artérielle et accélération respiratoire, par exemple.

Expériences 349 à 351.

TEMPS	PRESSION ARTÉRIELLE (EN MM.)			RYTHME RESPIRATOIRE		
	A	B	C	A	B	C
Au début	105	101	94	65	54	48
1 minute	115	101	105	65	54	48
2 —	102	101	96	80	54	48
3 —	94	100	88	100	54	48
4 —	85	96	82	120	60	48
5 —	82	93	74	130	66	60
6 —	81	93	72	110	72	66
8 —	84	89	65	100	75	90
10 —	75	82	60	80	66	84
12 —	82	79	61	60	62	72
15 —	87	77	68	60	54	60
18 —	97	77	68	60	54	48
21 —	93	78	70	60	54	48

Un lapin A a reçu sous la peau à deux reprises, à 15 jours d'intervalle, chaque fois 1 milligramme de venin de *Crotalus adamanteus*. Il reçoit,

5 jours après la dernière injection préparatoire, 5 centimètres cubes de sérum de cheval dans les veines. Deux lapins B et C ont été préparés par 5 injections de 2 centimètres cubes de venin de *Crotalus adamanteus* à 1 pour 10.000; le premier recevra en injection intraveineuse 1 1/2 centimètre cube, le second 2 centimètres cubes de sérum de cheval, une semaine après la dernière injection préparatoire.

Par contre, si on injecte dans les veines de lapins préparés par plusieurs injections de venin de *Crotalus adamanteus*, une quantité donnée de ce même venin, on constate que les accidents, au lieu d'être aggravés, sont généralement atténués de façon très nette.

Expériences 352 à 363.

A toute une série de lapins j'injecte sous la peau, à 5 reprises, de 7 en 7 jours, 2 centimètres cubes d'une solution de venin de *Crotalus adamanteus* à 1 pour 10.000. Comparativement, j'injecte dans les veines de lapins neufs une même quantité de venin semblable à celui qui a servi à la préparation des premiers.

Voici les résultats essentiels :

a. La quantité de venin injectée dans les veines a été de 1/2 milligramme.

	LAPINS NEUFS		LAPINS PRÉPARÉS	
	<i>m</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>N</i>
Chute de pression . . .	28 mm.	32 mm.	17 mm.	24 mm.
Accélér. respiratoire . .	42	50	32	0
Durée de la dépression.	15 min.	12 min.	8 min.	10 min.
Durée de l'accélération.	18 min.	15 min.	8 min.	0 min.

b. La quantité de venin injectée dans les veines a été de 1 milligramme.

	LAPINS NEUFS		LAPINS PRÉPARÉS	
	<i>o</i>	<i>p</i>	<i>O</i>	<i>P</i>
Chute de pression . . .	52 mm.	44 mm.	20 mm.	31 mm.
Accélér. respiratoire. .	134	85	10	40
Durée de la dépression.	25 min.	18 min.	5 min.	6 min.
Durée de l'accélération.	18 min.	20 min.	8 min.	8 min.

c. La quantité de venin injectée dans les veines a été de 2 milligrammes.

	LAPINS NEUFS		LAPINS PRÉPARÉS	
	<i>q</i>	<i>r</i>	<i>Q</i>	<i>R</i>
Chute de pression . . .	55 mm.	57 mm.	42 mm.	54 mm.
Accélér. respiratoire . .	75	55	48	42
Durée de la dépression.	26 min.	30 min.	6 min.	10 min.
Durée de l'accélération.	18 min.	15 min.	6 min.	8 min.

Que signifient ces résultats ?

Nous avons reconnu tout à l'heure, en injectant du sérum de cheval dans leurs veines, que les lapins préparés sont anaphylactisés. On arrive à la même conclusion en injectant dans les veines de ces mêmes lapins préparés un venin coagulant, à dose coagulante pour un lapin neuf : chez le lapin préparé, la coagulation intravasculaire peut ne pas se produire, et dans ce cas, l'animal peut survivre à l'injection. Ainsi, chez le lapin neuf, le venin de Daboia, à la dose de 1/2 milligramme, en injection intraveineuse, provoque toujours la mort foudroyante par thrombose généralisée ; — chez les lapins préparés par le venin de Crotalus adamanteus, par contre, on peut injecter dans les veines 1/2 milligramme et même 3/4 de milligramme et même 1 milligramme de venin de Daboia sans provoquer la mort. Et c'est là, nous l'avons constaté antérieurement (p. 173) une manifestation d'anaphylaxie.

Les lapins préparés, suivant la technique adoptée ici, à l'aide de venin de Crotalus adamanteus, étaient donc anaphylactisés.

D'autre part, ces lapins présentent un certain degré d'immunité, puisque, chez eux, les accidents produits par l'injection intraveineuse d'une dose déterminée de venin de Crotalus adamanteus sont moins intenses qu'ils ne le sont chez le lapin neuf pour une même dose de venin, ainsi qu'il résulte des trois séries d'expériences résumées ci-dessus.

L'état d'immunité de ces lapins est encore démontré par la résistance remarquable qu'ils présentent quand on leur injecte de fortes doses de venin de *Crotalus adamanteus* dans les veines. Chez le lapin neuf, le venin de *Crotalus adamanteus* injecté dans les veines, à la dose de 6 milligrammes (même en fractionnant l'injection), détermine la mort. Chez les lapins préparés, il a été possible d'injecter dans les veines (en fractionnant l'injection) 8 et 10 milligrammes de venin sans déterminer la mort. Chez le lapin neuf, l'injection intraveineuse de 5 milligrammes de venin de *Crotalus adamanteus* faite en une seule fois et rapidement produit une dépression considérable et amène la mort en quelques minutes ; chez un lapin préparé par 5 injections sous-cutanées de venin de *Crotalus adamanteus* (5 injections de 1/5 de milligramme de venin chacune, faites à 4 jours d'intervalle) et par une injection intraveineuse de 1 milligramme faite une semaine plus tard, il a été possible d'injecter brusquement cette même dose de 5 milligrammes dans les veines sans provoquer la mort.

Ainsi, nous notons chez nos lapins préparés un *état d'anaphylaxie*, que nous manifestons par la production d'une réaction protéotoxique à la suite de l'injection de sérum de cheval dans les veines, et par la survie qu'ils présentent quand on injecte dans leurs veines un venin coagulant à dose mortelle (par thrombose généralisée) pour le lapin neuf ; et un *état d'immunité*, que nous manifestons par l'atténuation des phénomènes protéotoxiques, consécutifs à l'injection intraveineuse de venin de *Crotalus adamanteus*, et par la survie que présentent ces lapins préparés quand on injecte dans leurs veines des doses de venin sûrement mortelles pour le lapin neuf, toutes conditions d'injection étant les mêmes.

Dans ces expériences, nous n'avons pu manifester l'état anaphylactique que par des artifices expérimentaux. Si nous n'y avons eu recours, si nous nous étions bornés à injecter dans les veines des lapins préparés le venin de *Crotalus adamanteus* qui avait servi à leur préparation, nous n'eussions constaté que les manifestations d'immunité. Nous pou-

c. La quantité de venin injectée dans les veines a été de 2 milligrammes.

	LAPINS NEUFS		LAPINS PRÉPARÉS	
	<i>q</i>	<i>r</i>	<i>Q</i>	<i>R</i>
Chute de pression . . .	55 mm.	57 mm.	42 mm.	54 mm.
Accélér. respiratoire . .	75	55	48	42
Durée de la dépression.	26 min.	30 min.	6 min.	10 min.
Durée de l'accélération.	18 min.	15 min.	6 min.	8 min.

Que signifient ces résultats ?

Nous avons reconnu tout à l'heure, en injectant du sérum de cheval dans leurs veines, que les lapins préparés sont anaphylactisés. On arrive à la même conclusion en injectant dans les veines de ces mêmes lapins préparés un venin coagulant, à dose coagulante pour un lapin neuf : chez le lapin préparé, la coagulation intravasculaire peut ne pas se produire, et dans ce cas, l'animal peut survivre à l'injection. Ainsi, chez le lapin neuf, le venin de Daboïa, à la dose de 1/2 milligramme, en injection intraveineuse, provoque toujours la mort foudroyante par thrombose généralisée ; — chez les lapins préparés par le venin de *Crotalus adamanteus*, par contre, on peut injecter dans les veines 1/2 milligramme et même 3/4 de milligramme et même 1 milligramme de venin de Daboïa sans provoquer la mort. Et c'est là, nous l'avons constaté antérieurement (p. 173) une manifestation d'anaphylaxie.

Les lapins préparés, suivant la technique adoptée ici, à l'aide de venin de *Crotalus adamanteus*, étaient donc anaphylactisés.

D'autre part, ces lapins présentent un certain degré d'immunité, puisque, chez eux, les accidents produits par l'injection intraveineuse d'une dose déterminée de venin de *Crotalus adamanteus* sont moins intenses qu'ils ne le sont chez le lapin neuf pour une même dose de venin, ainsi qu'il résulte des trois séries d'expériences résumées ci-dessus.

L'état d'immunité de ces lapins est encore démontré par la résistance remarquable qu'ils présentent quand on leur injecte de fortes doses de venin de *Crotalus adamanteus* dans les veines. Chez le lapin neuf, le venin de *Crotalus adamanteus* injecté dans les veines, à la dose de 6 milligrammes (même en fractionnant l'injection), détermine la mort. Chez les lapins préparés, il a été possible d'injecter dans les veines (en fractionnant l'injection) 8 et 10 milligrammes de venin sans déterminer la mort. Chez le lapin neuf, l'injection intraveineuse de 5 milligrammes de venin de *Crotalus adamanteus* faite en une seule fois et rapidement produit une dépression considérable et amène la mort en quelques minutes ; chez un lapin préparé par 5 injections sous-cutanées de venin de *Crotalus adamanteus* (5 injections de $1/5$ de milligramme de venin chacune, faites à 4 jours d'intervalle) et par une injection intraveineuse de 1 milligramme faite une semaine plus tard, il a été possible d'injecter brusquement cette même dose de 5 milligrammes dans les veines sans provoquer la mort.

Ainsi, nous notons chez nos lapins préparés un *état d'anaphylaxie*, que nous manifestons par la production d'une réaction protéotoxique à la suite de l'injection de sérum de cheval dans les veines, et par la survie qu'ils présentent quand on injecte dans leurs veines un venin coagulant à dose mortelle (par thrombose généralisée) pour le lapin neuf ; et un *état d'immunité*, que nous manifestons par l'atténuation des phénomènes protéotoxiques, consécutifs à l'injection intraveineuse de venin de *Crotalus adamanteus*, et par la survie que présentent ces lapins préparés quand on injecte dans leurs veines des doses de venin sûrement mortelles pour le lapin neuf, toutes conditions d'injection étant les mêmes.

Dans ces expériences, nous n'avons pu manifester l'état anaphylactique que par des artifices expérimentaux. Si nous n'y avons eu recours, si nous nous étions bornés à injecter dans les veines des lapins préparés le venin de *Crotalus adamanteus* qui avait servi à leur préparation, nous n'eussions constaté que les manifestations d'immunité. Nous pou-

vons dire que l'immunité eut masqué l'anaphylaxie (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 15, fasc. 3, p. 324. 1920).

Nous allons fournir de la possibilité de l'existence de cet état d'*anaphylaxie-immunité* un second exemple fort remarquable.

Le venin de Cobra, nous l'avons noté ci-dessus, est à la fois curarisant et protéotoxique (p. 139) : curarisant, il détermine une paralysie périphérique type curare, par action sur les plaques terminales des nerfs moteurs ; protéotoxique, il provoque, quand on l'injecte dans les veines, une chute légère de la pression artérielle, une faible accélération respiratoire, une incoagulabilité du sang type extrait d'organes.

Nous avons également indiqué que la préparation d'anaphylaxie faite chez le lapin à l'aide de venin de Cobra exagère chez l'animal préparé les faits protéotoxiques de la façon la plus nette (p. 162). Mais, à la suite de cette préparation d'anaphylaxie, l'activité curarisante du venin ne se montre pas exagérée : les lapins qui ont été anaphylactisés par le venin de Cobra meurent curarisés dans un même temps, pour une même dose injectée, que les lapins neufs, et après avoir présenté les mêmes accidents curariques, apparaissant aux mêmes moments de l'évolution de l'intoxication (Expériences 364 à 375) (p. 235).

Ce qui démontre nettement que, chez les lapins Cobra-anaphylactisés, les accidents curariques ne sont pas modifiés, tandis que les accidents protéotoxiques sont exagérés.

Notons incidemment qu'il en est de même quand on substitue des lapins séro-anaphylactisés aux lapins Cobra-anaphylactisés.

Si on poursuit la préparation anaphylactique plus loin, c'est-à-dire si on multiplie les injections préparatoires, on voit apparaître des phénomènes d'immunité pour la paralysie curarique, tandis que les accidents protéotoxiques sont exagérés. Ainsi est constitué un état d'*anaphylaxie-immunité* pour le venin de Cobra, comme nous en avons reconnu un pour le venin de *Crotalus adamanteus*.

Expériences 364 à 375.

Le tableau suivant justifie les propositions énoncées p. 234, ligne 13 et suivantes. Tous les lapins neufs et préparés, ont reçu en injection intra-veineuse 2 milligrammes de venin de Cobra en solution à 1 pour 1.000 dans l'eau salée. Les lapins préparés avaient reçu soit une, soit deux injections préparatoires.

ÉTAT DU LAPIN	POIDS DU LAPIN	NOMBRE D'INJECTIONS ANAPHYLACTISANTES	QUANTITÉS DE VENIN INJECTÉES POUR LA PRÉPARATION ANAPHYLACTISANTE (EN MGR.)	TEMPS ENTRE LE DÉBUT DE LA PRÉPA- RATION ET L'ESSAI DE COBRISATION (EN JOURS)	DÉBUT DES ACCIDENTS		ARRÊT		CHUTE PRIMITIVE DE PRESSION	ACCELERATION RESPIRATOIRE
					resp.	card.	resp.	card.		
Neuf	1.750	—	—	—	8	8	13	17	6	15
	2.400	—	—	—	8	10	17	21	10	0
	1.900	—	—	—	8	9	17	20	6	15
	1.910	—	—	—	8	12	18	23	8	40
Moyennes	1.990	—	—	—	8	9 3/4	16 1/4	20 1/4	7,5	17
Anaphylactisé	1.820	1	1/6	19	8	9	14	19	16	90
	2.295	1	1/6	26	8	11	19	22	21	10
	1.995	2	1/4 + 1/6	14	8	9	18	22	20	25
	2.165	2	1/4 + 1/6	18	8	9	14	18	18	30
	2.055	1	1/6	15	9	11	19	23	16	70
	2.055	1	1/6	18	9	11	16	18	21	15
	1.840	2	1/6 + 1/6	33	8	10	15	18	20	15
	2.140	2	1/6 + 1/6	33	9	14	20	25	41	90
Moyennes	2 045	—	—	—	8 1/2	10 1/2	16 3/4	20 1/2	20	43

Expérience 376.

Un lapin de 2670 grammes a été préparé par 8 injections sous-cutanées de 1/4 de milligramme de venin de Cobra chacune, faites à 4 jours d'intervalle. Je lui injecte, 7 jours après la dernière injection préparatoire, dans la veine de l'oreille, 3 centimètres cubes d'une solution de venin de Cobra à 1 p. 1.000 dans l'eau salée, soit 3 milligrammes de venin.

Le lapin présente une très belle réaction protéotoxique : la pression tombe de 97 à 35 millimètres; le rythme respiratoire passe de 40 à 300.

Un lapin neuf, auquel on aurait injecté dans la veine auriculaire 3 milligrammes de venin de Cobra serait mort en 15 minutes environ. Or, ce lapin, 75 minutes après l'injection, ne présentait aucune manifestation asphyxique, et en particulier aucun ralentissement respiratoire. L'animal a d'ailleurs survécu et s'est conservé en bon état de santé générale pendant les deux semaines, durant lesquelles il est resté en observation.

Ainsi a pu être constaté chez cet animal un remarquable

état d'anaphylaxie-immunité, dissociant admirablement bien les faits d'intoxication protéique qui sont exagérés et les faits d'intoxication curarique qui sont atténués.

Expérience 377.

Un lapin préparé comme celui de la précédente expérience reçoit dans la veine de l'oreille, 8 jours après la dernière injection préparatoire, 5 milligrammes de venin de Cobra, en 5 injections égales de 1 milligramme chacune, espacées de 5 en 5 minutes. Ce fractionnement de l'injection avait pour objet d'atténuer la chute primitive de la pression, qui eut peut-être déterminé la mort rapide, si elle avait été trop considérable comme il arrive quand elle est produite par une injection massive.

La chute de la pression artérielle, qui passe de 113 à 69 millimètres (chute de 44 millimètres) et l'accélération du rythme respiratoire qui passe de 60 à 160, à la suite de la première injection de 1 milligramme de venin, établissent nettement l'état d'anaphylaxie protéotoxique du lapin.

D'autre part, la 5^e injection de venin ayant été faite à la minute 20 et le lapin mourant à la minute 35, soit 15 minutes plus tard, comme si on lui avait injecté seulement 3 milligrammes de venin d'un coup, il est incontestable que l'animal est immunisé au moins contre 2 milligrammes de venin; on peut même dire contre plus de 2 milligrammes, une partie, et la plus grande, du venin ayant été injectée avant la minute 20.

Expérience 378.

Un lapin de 2.800 grammes, préparé comme les lapins des deux précédentes expériences, a reçu, 10 jours après la dernière injection préparatoire, dans la veine de l'oreille, d'abord 1 milligramme de venin de Cobra, puis, 5 minutes 1/2 plus tard, 5 milligrammes du même venin, en solution à 1 p. 1000 dans l'eau salée.

La première injection de venin à la dose de 1 milligramme a provoqué une dépression de 32 millimètres, ce qui indique une évidente sensibilisation de l'animal à l'action du venin de Cobra, poison protéotoxique.

Les phénomènes de cobraïisation ont évolué comme l'indique le tableau ci-dessous, les temps étant comptés à partir de la seconde injection.

Début des accidents respiratoires. . .	16 minutes.
Début des accidents cardiaques. . .	24 —
Arrêt respiratoire	38 —
Arrêt cardiaque	42 —

Si on injecte 6 milligrammes de venin de Cobra dans les veines d'un lapin neuf, on obtient les résultats suivants.

Début des accidents respiratoires. . .	3 minutes.
Début des accidents cardiaques. . .	4 1/2 —
Arrêt respiratoire.	8 —
Arrêt cardiaque.	10 —

Le lapin préparé manifeste donc un état très net d'immunité vis-à-vis de la substance curarisante. Les accidents se développent, chez lui, à peu près comme ils se développeraient chez un lapin neuf recevant dans

les veines 1 mgr. 3/4 de venin de Cobra : le tableau suivant donne les résultats d'un tel essai : (lapin neuf et 1 mgr. 3/4 venin).

Début des accidents respiratoires. . .	17	minutes.
Début des accidents cardiaques. . .	25	—
Arrêt respiratoire.	36	—
Arrêt cardiaque.	39	—

Expérience 379.

Un lapin traité comme les 3 lapins précédents reçoit dans la veine de l'oreille, 11 jours après la dernière injection préparatoire, 4 milligrammes de venin de Cobra en solution à 1 p. 1000 dans l'eau salée.

Il manifeste tout d'abord un état anaphylactique très net : la chute de pression a été de 63 millimètres; le rythme respiratoire a passé de 36 à 200.

Or, en injectant, dans les mêmes conditions, la même dose de 4 milligrammes de venin de Cobra dans les veines de lapins neufs, j'ai noté chez l'un une dépression de 37 millimètres, chez l'autre une dépression de 22 millimètres; chez le premier, la respiration n'a pas été sensiblement accélérée; chez le second, elle a passé de 70 à 85.

Le lapin préparé est donc anaphylactisé. Il est de plus immunisé, car les deux lapins neufs traités par 4 milligrammes de venin de Cobra sont morts paralysés en 12 et 15 minutes; tandis que le lapin préparé ne présentait aucune dyspnée à la minute 36, et, du reste, il a survécu : le lendemain et les jours suivants, il était en bonne santé.

Expérience 380.

Un lapin, traité comme les précédents, reçoit dans la veine de l'oreille, 10 jours après la dernière injection préparatoire, d'abord 1 milligramme puis, 29 minutes plus tard, 3 milligrammes, et enfin, 61 minutes après la première injection, 2 milligrammes de venin de Cobra.

La première injection de 1 milligramme a provoqué une chute de pression de 54 millimètres et fait passer le rythme respiratoire de 60 à 120 : l'animal est donc anaphylactisé.

L'animal est mort curarisé à la minute 125, soit 64 minutes après la dernière injection de venin, comme un lapin neuf qui aurait reçu environ 1 milligramme de venin. Il est donc immunisé contre 5 milligrammes de venin environ.

Je pourrais rapporter d'autres expériences équivalentes; celles-là suffisent à établir nettement l'état d'anaphylaxie-immunité cobraïque.

— Dans deux des expériences ci-dessus, la 1^{re} et la 4^e, le lapin a survécu : je n'ai pas observé de dyspnée; les seuls accidents notés ont été des accidents protéotoxiques, chute de pression et accélération respiratoire. Or de tels accidents s'observent et s'observent seuls dans le cas où l'on injecte dans les veines du lapin du venin de *Crotalus adamanteus*, et sensiblement avec la même intensité pour les mêmes doses de venins. De sorte

que deux intoxications à symptomatologies très différentes peuvent se présenter, exceptionnellement sans doute, avec une même symptomatologie.

Expériences 381 à 384.

Dans le tableau suivant, je désigne par Cob. 1 et par Cob. 3 deux lapins préparés par 8 injections sous-cutanées de 1/4 dc milligramme de venin de Cobra, faites de 4 jours en 4 jours et recevant dans la veine de l'oreille respectivement 1 milligramme et 3 milligrammes de venin de Cobra; je désigne par Cro. 1 et Cro. 3 deux lapins neufs recevant dans la veine de l'oreille respectivement 1 milligramme et 3 milligrammes de venin de *Crotalus adamanteus*.

TEMPS	PRESSION ARTÉRIELLE (EN MM.)				RYTHME RESPIRATOIRE			
	Cob. 1	Cro. 1	Cob. 3	Cro. 3	Cob. 1	Cro. 1	Cob. 3	Cro. 3
Au moment de l'injection . . .	104	107	97	109	60	66	40	66
1 minute	106	59	92	46	70	92	160	100
2 —	70	55	74	44	120	105	240	100
3 —	50	56	55	43	96	120	300	100
4 —	76	59	48	32	92	132	240	150
5 —	77	57	45	38	90	180	240	180
6 —	76	59	43	28	88	200	240	180
8 —	72	58	38	25	62	220	240	175
10 —	69	55	35	22	50	200	200	75
12 —	70	61	37	24	50	150	160	75
15 —	72	61	46	28	50	90	140	75
18 —	76	67	53	35	50	75	90	75
21 —	79	68	56	45	50	60	60	75
24 —	80	75	62	60	50	60	60	75

Ces faits sont éminemment intéressants, en ce qu'ils montrent comment une symptomatologie déterminée peut se modifier en apparence du tout au tout dans le cours de la préparation d'immunisation, par aggravation de certains éléments, par atténuation des autres, et arriver ainsi à reproduire les traits essentiels d'une toute autre symptomatologie. (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 12, fasc. 3, p. 271, 1912).

Il convient de ne pas confondre ces faits d'anaphylaxie-immunité avec les faits d'immunité par anaphylaxie (p. 172). Je montrerai ci-dessous que l'immunité du lapin est spécifique,

tandis que l'anaphylaxie du lapin ne l'est pas, comme nous le savons. L'immunité de l'état d'anaphylaxie-immunité est spécifique, puisqu'elle dépend d'une modification d'immunité; mais l'immunité de l'état d'immunité par anaphylaxie n'est pas spécifique, chez le lapin, puisqu'elle dépend d'une modification d'anaphylaxie.

CHAPITRE XIV

DE L'ANAPHYLAXIE A L'IMMUNITÉ

*SOMMAIRE. — Etude de l'évolution de la séro-anaphylaxie du chien sous l'influence de la répétition prolongée des injections de sérum de cheval. La séro-immunité succède à la séro-anaphylaxie. Immunité naturelle ou immunité acquise. Les chevaux producteurs de sérum antivenimeux. Expériences de Nolf sur l'anaphylaxie et l'immunité du chien pour le venin de Cobra. Difficulté d'une étude équivalente chez le lapin. Expériences avec le venin de *Crotalus adamanteus* : l'immunité succède à l'anaphylaxie, masquant une anaphylaxie persistante.*

Nous avons reconnu précédemment que l'anaphylaxie sérique est renforcée chez le lapin par la répétition des injections préparatoires : la chute de pression augmente en grandeur et en durée; la polypnée est plus grande et persiste plus longtemps; les accidents cutanés se manifestent; la cachexie suit l'injection intraveineuse de sérum, quand on opère sur le lapin qui a reçu 4 ou 5 injections préparatoires. Au contraire, chez le lapin qui n'a reçu qu'une seule injection préparatoire, les phénomènes sont atténués, quelques-uns manquent totalement. *L'anaphylaxie augmenterait-elle indéfiniment, si on augmentait indéfiniment le nombre des injections préparatoires? Ou bien se fixerait-elle, pour ne plus se laisser modifier par les injections supplémentaires? Ou bien... mais n'anticipons pas.*

J'ai cherché à résoudre ce problème *chez le chien* tout

d'abord, parce que cet animal supporte les injections répétées de sérum de cheval sans présenter d'accidents locaux (au moins dans les limites des essais qui ont été tentés), ce qui facilite beaucoup la préparation prolongée, et puis parce qu'en cours de préparation, on peut lui injecter du sérum de cheval dans les veines pour juger de son degré d'anaphylaxie, sans provoquer de cachexie, grâce à quoi il est possible de renouveler l'expérience sur le même animal plusieurs fois, ce qui permet de juger directement de son état d'anaphylaxie.

Les expériences ont été faites sur 5 chiens, auxquels j'ai injecté sous la peau (et dans les veines lors des essais) du sérum de cheval un grand nombre de fois. De temps en temps, j'ai fait chez ces animaux, l'essai d'anaphylaxie, en injectant dans leurs veines du sérum de cheval, toujours le même, et j'ai recueilli les graphiques fournis par un manomètre inscripteur à pression sanguine.

DATES	CHIEN 1		CHIEN 2		CHIEN 3		CHIEN 4		CHIEN 5	
	INJECT. EN CMC.		INJECT. EN CMC.		INJECT. EN CMC.		INJECT. EN CMC.		INJECT. EN CMC.	
	s-c	v	s-c	v	s-c	v	s-c	v	s-c	v
22 décembre					10		10		10	
29 décembre					10		10		10	
6 janvier			-		5	5	5	5	5	5
13 —					10		10		10	
19 —			10		10		10		10	
27 —					10		5	5	10	
2 février	10				10		10		10	
13 —	5	5		5	10		10		10	
18 —	5	5	10		10		10		10	
24 —	15		15				15		15	
5 mars	15		5	5			5	5	5	5
12 —	20	5	20				20		20	
19 —	20		20				20		20	
26 —	20		20				20		20	
2 avril	20		20				20		20	
16 —	20		20				20		20	
26 —	20		20				20		20	
1 ^{er} mai	20		20				20		20	

Le sérum de cheval qui servit à la préparation et aux essais était du sérum spontanément exsudé d'un caillot, filtré sur papier, stérilisé par chauffage de 1 heure à 56°, répété 3 jours consécutifs, conservé en vase bouché, donc sans évaporation. Au moment des essais, les animaux étaient anesthésiés par injection sous-cutanée d'atropomorphine (1 centigramme de morphine et 1 milligramme d'atropine par kilogramme) et

Inhalations chloroformiques. La pression était prise soit dans les artères fémorales, soit dans les artères carotides. Les injections étaient faites soit dans la veine pédieuse, soit dans la jugulaire externe : la quantité de sérum injectée pour les essais successifs était toujours de 5 centimètres eubes.

Le tableau de la page 241 fournit des indications sur les injections préparatoires des 5 chiens; S-C sous-cutanées, V, intraveineuses.

Expérience 385.

Chien de 12 à 15 kilogrammes (n° 1).

Les essais ont été faits.

Dates.	Injections préparatoires.	Jours après le début de la préparation.
2 février.	1	6
13 février.	2	17
5 mars.	5	37
7 mai	14	100

Voici les résultats, en ce qui concerne la pression artérielle.

TEMPS	1 ^{er} ESSAI (EN MM.)	2 ^e ESSAI (EN MM.)	3 ^e ESSAI (EN MM.)	4 ^e ESSAI (EN MM.)
Au moment de l'inject.	134	110	119	129
1 minute après —	143	34	113	114
2 — — — — —	111	35	57	130
3 — — — — —	123	38	97	130
4 — — — — —	128	35	105	130
5 — — — — —	130	34	102	—
6 — — — — —	130	26	98	—
8 — — — — —	135	20	94	—
10 — — — — —	138	17	99	—
12 — — — — —	138	21	96	—
15 — — — — —	135	31	—	—
20 — — — — —	134	39	—	—
25 — — — — —	—	60	—	—
30 — — — — —	—	74	—	—
35 — — — — —	—	79	—	—
40 — — — — —	—	86	—	—
45 — — — — —	—	93	—	—
CHUTE DE PRESSION	23 mm.	93 mm.	62 mm.	15 mm.
DURÉE DE DÉPRESSION	8 min.	plus de 45 min.	?	30 sec.

Au 4^e essai, l'injection a été presque sans effet; je n'ai noté qu'une petite chute de pression de 15 millimètres se produisant exactement de 3/4 de minute à 1 minute 1/4, durant donc 30 secondes.

Expérience 386.

Chien de 15 kilogrammes (n° 2).

Les essais ont été faits :

Dates.	Injections préparatoires.	Jours après le début de la préparation.
2 février	1	14
24 février	4	36
7 mai	13	108

Les résultats sont les suivants (pression artérielle).

TEMPS	1 ^{er} ESSAI (EN MM.)	2 ^e ESSAI (EN MM.)	3 ^e ESSAI (EN MM.)
Au début de l'injection . . .	109	114	136
1 minute après l'injection .	91	86	136
2 — — — — —	72	30	136
3 — — — — —	65	30	130
4 — — — — —	66	26	126
5 — — — — —	75	21	124
6 — — — — —	83	23	123
8 — — — — —	101	24	123
10 — — — — —	107	47	124
12 — — — — —	112	57	125
15 — — — — —	112	79	125
18 — — — — —	—	90	—
20 — — — — —	—	96	—
CHUTE DE PRESSION	44 mm.	91 mm.	13 mm.
DURÉE DE DÉPRESSION	10 min.	Plus de 20 min.	?

La chute de pression est ainsi considérablement réduite lors du 3^e essai.

Expérience 387.

Chien de 20 kilogrammes (n° 3).

Les essais ont été faits :

Dates.	Injections préparatoires.	Jours après le début de la préparation.
6 janvier	2	15
17 février	8	53

Au 1^{er} essai, j'ai obtenu les résultats consignés au tableau placé en tête de la page suivante (p. 244).

La chute de pression a été de 95 millimètres et elle a duré plus de 20 minutes.

Au second essai, il y a eu une petite chute de pression : la pression a passé de 130 millimètres à 118 millimètres, soit une différence de 12 millimètres. Mais ce ne fut qu'un faux pas, car en moins de 20 secondes, la pression remonta à sa primitive valeur.

A ce moment, l'état d'anaphylaxie ne se manifestait plus de façon notable, au moins dans les conditions expérimentales réalisées.

TEMPS	PRESS. ART. (EN MM.)	TEMPS (suite).	PRESS. ART. (EN MM.)
Au début	137	10 minutes.	45
1 minute.	131	12 —	46
2 —	89	14 —	45
3 —	53	16 —	50
4 —	42	18 —	57
5 —	44	20 —	69
6 —	43	22 —	82
8 —	48		

Expérience 388.

Chien de 16 kilogrammes (n° 4).

Les essais ont été faits :

Dates	Injections préparatoires	Jours après le début de la préparation.
6 janvier	2	15
27 janvier	5	36
24 février	9	64
9 mai	18	135

Un accident survenu au cours de la préparation n'a pas permis de recueillir une courbe utilisable lors du 1^{er} essai.

TEMPS	1 ^{er} ESSAI (EN MM.)	2 ^e ESSAI (EN MM.)	3 ^e ESSAI (EN MM.)	4 ^e ESSAI (EN MM.)
Au début de l'injection.	—	115	109	112
1 minute après l'injection	—	42	73	112
2 — — — — —	—	42	85	112
3 — — — — —	—	52	114	112
4 — — — — —	—	65	115	112
5 — — — — —	—	73	110	112
6 — — — — —	—	77	111	112
8 — — — — —	—	78	110	112
10 — — — — —	—	81	110	112
12 — — — — —	—	82	—	—
15 — — — — —	—	85	—	—
18 — — — — —	—	86	—	—
CHUTE DE PRESSION	—	73 mm.	36 mm.	0 mm.
DURÉE DE DÉPRESSION	—	plus de 18 min.	3 min.	0

Ainsi donc, lors du dernier essai, il n'y a plus eu de manifestation d'anaphylaxie dans les conditions de l'expérience.

Expérience 389.

Chien de 12 kilogrammes (n° 5).

Les essais ont été faits :

Dates.	Injections préparatoires.	Jours après le début de la préparation.
6 janvier	2	15
24 février	9	64
9 mai	18	135

TEMPS	1 ^{er} ESSAI (EN MM.)	2 ^e ESSAI (EN MM.)	3 ^e ESSAI (MM.)
Au début de l'injection . .	159	153	140
1 minute après l'injection.	48	149	140
2 — — — — —	50	45	140
3 — — — — —	52	53	140
4 — — — — —	47	76	140
5 — — — — —	49	91	140
6 — — — — —	46	114	140
8 — — — — —	60	131	140
10 — — — — —	74	133	—
12 — — — — —	91	138	—
15 — — — — —	110	142	—
18 — — — — —	119	145	—
21 — — — — —	120	—	—
CHUTE DE PRESSION	108 mm.	108 mm.	0 mm.
DURÉE DE DÉPRESSION	Plus de 21 min.	Env. 20 min.	0

Ici encore, lors du dernier essai, il n'y a plus de manifestation d'anaphylaxie, dans les conditions réalisées.

— Après chaque inscription de pression, j'ai retiré une petite quantité de sang artériel pour en déterminer la coagulabilité. On sait que, dans la réaction de séro-anaphylaxie du chien, le sang devient incoagulable.

Dans la première expérience :

- 1^{er} essai (1 inj. prép.) le sang coagulait en 1 heure, donc avec retard.
 2^e — (2 —) — était incoagulable.
 3^e — (5 —) — était incoagulable.
 4^e — (14 —) — coagulait en 10 minutes, donc sans retard.

Dans la deuxième expérience :

- 1^{er} essai (1 inj. prép.) le sang était incoagulable.
 2^e — (4 —) — était incoagulable.
 3^e — (13 —) — coagulait en 45 minutes, donc avec retard.

Dans la troisième expérience :

- 1^{er} essai (2 inj. prép.) le sang était incoagulable.
 2^e — (8 —) — coagulait en 2 heures, donc avec retard.

Dans la quatrième expérience :

- 1^{er} essai (2 inj. prép.) le sang n'a pas été examiné.
 2^e — (5 —) — était incoagulable.
 3^e — (9 —) — était incoagulable,
 4^e — (18 —) — coagulait en 7 minutes, donc sans retard.

Dans la cinquième expérience :

- 1^{er} essai (2 inj. prép.) le sang était incoagulable.
 2^e — (9 —) — était incoagulable.
 3^e — (18 —) — coagulait en 8 minutes, donc sans retard.

Les résultats concordent bien avec ceux qui ont été fournis par l'examen de la pression artérielle. Ils sont d'ailleurs moins précieux qu'eux, parce qu'ils permettent seulement de juger s'il y a ou s'il n'y a pas manifestation d'anaphylaxie; ils ne permettent pas de déterminer le degré de l'anaphylaxie.

En résumé : lorsqu'on injecte, chez le chien, du sérum de cheval sous la peau, on crée un état anaphylactique d'intensité variable, dont on peut fixer la valeur par la grandeur et la durée de la chute de pression artérielle, qui suit, chez le chien préparé, l'injection intraveineuse de sérum de cheval. Si on répète de semaine en semaine l'injection sous-cutanée de sérum de cheval, on constate que l'intensité de la réaction d'anaphylaxie croît avec le nombre des injections, pour atteindre une valeur maxima après 4 ou 5 injections, puis décroît progressivement, si bien qu'après un assez grand nombre d'injections (18 par exemple), la réaction anaphylactique ne se produit plus (au moins dans les conditions expérimentales réalisées ci-dessus) : à l'anaphylaxie a succédé l'immunité.

Ainsi donc le sérum de cheval inoffensif pour le chien neuf, même quand on l'injecte à doses considérables, devient toxique pour le chien préparé par une ou mieux par quelques injections sous-cutanées de sérum de cheval; puis il redevient peu toxique, puis tout à fait inoffensif pour le chien longuement préparé par de nombreuses injections sous-cutanées de sérum de cheval. Donc *immunité chez le chien neuf, anaphylaxie puis immunité chez le chien préparé*. Il n'en faudrait pourtant

pas conclure que la seconde immunité est semblable à la première; nous prouverons qu'elles sont nettement distinctes; c'est dire que *le mot immunité est insuffisant*. La première serait avantageusement appelée, me semble-t-il, *immunité naturelle*; la seconde pourrait être désignée sous le nom d'*immunité acquise*. N'a-t-on pas coutume d'employer ces expressions pour désigner, par la première, l'état d'un animal neuf, réfractaire à une intoxication ou à une infection, et par la seconde, l'état d'un animal qui est devenu réfractaire à une intoxication ou à une infection à la suite d'un traitement convenablement institué.

Remarquons simplement que, dans le cas des injections de sérum de cheval, pratiquées chez le chien, les deux états d'*immunité naturelle* et d'*immunité acquise* existent successivement, séparés par un état d'*anaphylaxie* ou de *non-immunité*; — tandis que, dans les cas examinés par les bactériologistes, on ne signale, si je suis bien renseigné, que l'une ou l'autre immunité chez un même sujet. L'avenir nous apprendra s'il y a lieu de modifier les conceptions présentes à ce sujet.

Je n'ai pas poussé plus loin, pour le moment, mes recherches sur la signification exacte de cet état d'immunité sérique acquise du chien, et notamment je n'ai pas cherché à savoir si cette immunité masque une anaphylaxie persistante, ou si elle s'est substituée à l'anaphylaxie. C'est que je n'ai fait ces expériences sur le chien que dans le but d'orienter mes recherches sur le lapin; et, pour maintes raisons, j'estime que la démonstration que je poursuis doit être faite essentiellement sur des sujets d'une seule et même espèce, afin d'arriver plus sûrement à une conclusion claire et précise (*Arch. intern. de physiologie*, vol. 15, fasc. 3, p. 330., 1920).

Parallèlement à mes recherches sur la séro-anaphylaxie du chien et sur son immunité sérique acquise, des observations et des études ont été faites dans le domaine des envenimations, qui montrent assez nettement d'après les auteurs, la succession des deux états, état d'anaphylaxie et état d'immunité acquise. Ces recherches diffèrent des miennes en ce qu'on a employé

une substance toxique pour l'animal neuf, dont on a noté la toxicité exagérée à la suite des premières injections préparatoires (et c'est là l'état d'anaphylaxie type congestive), puis plus tard la toxicité moindre à la suite de nombreuses injections successives.

Chez les chevaux servant à la préparation du sérum anticobraïque, on constate qu'il se produit, en cours de préparation, au niveau des injections sous-cutanées de venin de Cobra, des lésions cutanées et sous-cutanées graves, nécroses, gangrènes, etc., ayant des analogies évidentes avec les lésions locales de séro-anaphylaxie du lapin; et légitimement, on peut admettre que ces lésions manifestent un état d'anaphylaxie cobraïque du cheval. D'autre part, les chevaux soumis aux injections successives de venin de Cobra acquièrent progressivement une immunité active anticobraïque très grande et fournissent tardivement un sérum anticobraïque : ils sont ainsi immunisés. Pourtant il ne faut pas considérer ces faits comme équivalents à ceux dont je viens de parler, relatifs à la séro-anaphylaxie et à la séro-immunité du chien, au moins pour le moment, car, alors même que l'immunité anticobraïque du cheval est portée à son maximum, et que, par exemple, le cheval supporte, sans en mourir 80 doses mortelles (pour le cheval neuf) de venin, l'injection sous-cutanée de venin provoque des lésions locales d'une extrême gravité. Nous sommes donc là en présence de faits d'anaphylaxie-immunité, comme nous en avons signalés antérieurement (p. 234), certaines manifestations de l'intoxication étant exagérées, d'autres étant atténuées ou supprimées. Par contre, dans les faits de séro-immunité acquise du chien, je n'ai noté aucun fait d'anaphylaxie persistante : et c'est là une différence, probablement plus apparente que réelle d'ailleurs, et qui disparaîtra sans doute quand on voudra bien poursuivre dans ce domaine les études qui ne sont qu'ébauchées pour le moment.

Il faut enregistrer ici des expériences fort remarquables faites par Nolf sur le chien et avec du venin de Cobra (Bull. Acad. roy. de Belgique. Cl. des Sc. 1910, p. 669).

Nolf entreprend la vaccination de 6 chiens de petite taille, au commencement de l'hiver, contre le venin de Cobra, en pratiquant des injections sous-cutanées de ce venin (le mémoire ne précise pas les doses injectées, ni la fréquence des injections). Deux chiens meurent en cours de préparation. Deux chiens seulement sont amenés à supporter fin mai une injection sous-cutanée de 3 centigrammes de venin. Ces animaux ont été éprouvés dans leur résistance à l'injection intraveineuse de venin le 23 mars, le 8 et le 24 juin. Ils ont reçu, la 1^{re} et la 2^e fois, 1/3 de milligramme de venin par kilogr. et la 3^e fois 1 milligramme de venin par kilogr.

Au 23 mars, Nolf injecte du venin de Cobra comparativement dans les veines d'un chien neuf et dans les veines d'un chien préparé : il note les modifications de la pression artérielle, de la coagulabilité du sang et du nombre des leucocytes.

1^o Chien neuf de 4.800 grammes.

A 15 h. 15, prise de sang : il coagule en 11 minutes; il contient 18.400 leucocytes par millimètre cube.

A 15 h. 25, la pression carotidienne est de 170 millimètres.

A 15 h. 25, on injecte dans les veines en 8 secondes, 1 cmc. 6 d'une solution de venin de Cobra à 1 p. 1.000 (jugulaire).

A 15 h. 27, la pression carotidienne est de 104 millimètres.

A 15 h. 29, la pression carotidienne est de 132 millimètres.

A 15 h. 30, prise de sang; il coagule en 21 minutes; il contient 14.700 leucocytes par millimètre cube.

L'animal survit.

Ainsi, après une injection intraveineuse de 1/3 de milligramme de venin de Cobra, il se produit une chute modérée et transitoire de la pression carotidienne. La coagulabilité du sang est peu modifiée. Le nombre des leucocytes est légèrement abaissé.

Si on répète l'expérience sur des chiens neufs dans les mêmes conditions, on obtient des résultats équivalents, en particulier pour la chute de pression. A noter toutefois que tantôt les animaux survivent et tantôt ils meurent en 24 heures.

2^o Chien préparé de 12 kilogrammes (23 mars).

La dernière injection préparatoire de 1 centigramme de venin avait été faite sous la peau le 28 février.

A 18 h. 15, prise de sang : il coagule en 5 minutes, il contient 15.100 leucocytes par millimètre cube.

A 18 h. 24, la pression artérielle est de 186 millimètres.

A 18 h. 24, on injecte dans la jugulaire en 9 secondes 4 centimètres cubes d'une solution de venin de Cobra à 1 p. 1.000.

A 18 h. 26, la pression est de 64 millimètres : agitation, dyspnée, défécation.

A 18 h. 29, la pression est de 101 millimètres, puis elle redescend.

A 18 h. 34, la pression est de 70 millimètres.

A 18 h. 38, prise de sang : ce sang est encore fluide après 24 heures il contient 4.900 leucocytes par millimètre cube.

L'animal survit.

Mêmes résultats avec le second chien préparé.

Donc les animaux préparés présentent une réaction vasculaire plus nette que les animaux normaux : la pression est fortement abaissée; le nombre des leucocytes est considérablement diminué; la coagulabilité

du sang est supprimée. Ce sont là faits identiques à ceux qu'on note dans la réaction de séro-anaphylaxie.

— Les résultats sont tout autres à la fin de la préparation : on en jugera par les données suivantes :

1^o Chien neuf de 6.500 grammes.

A 11 h. 02, prise de sang; il coagule en 12 minutes; il contient 14.200 leucocytes par millimètre cube.

A 11 h. 16, la pression carotidienne est de 176 millimètres.

A 11 h. 16, on injecte dans la jugulaire en 7 secondes 6 cmc. 5 d'une solution de venin de Cobra à 1 p. 1.000, soit 1 milligramme par kilogr.

A 11 h. 19, la pression est de 64 millimètres.

A 11 h. 22, prise de sang : à 15 heures, il y a un caillot partiel; le lendemain matin, il y a un caillot semi-fluide. Le nombre des leucocytes est de 7.900 par millimètre cube.

A 11 h. 22, la pression est de 120 millimètres.

L'animal meurt à 11 h. 58 par paralysie respiratoire.

2^o Chien préparé de 9.500 grammes (24 juin).

L'animal a reçu à la fin de mai 3 centigrammes de venin de Cobra en solution à 1 p. 1.000 sous la peau.

A 11 h. 50, prise de sang; il coagule en 10 minutes; il contient 9.500 leucocytes par millimètre cube.

A 12 heures, la pression carotidienne est de 146 millimètres.

A 12 heures, on injecte dans les veines en 10 secondes 9 cmc. 5 d'une solution de venin de Cobra à 1 p. 1.000.

A 12 h. 02, la pression est de 100 millimètres.

A 12 h. 04, la pression est de 148 millimètres.

A 12 h. 06, la pression est de 152 millimètres.

A 12 h. 10, prise de sang; il coagule en 12 minutes; il contient 4.500 leucocytes.

L'animal a survécu.

Donc, au début de la préparation, l'injection intraveineuse d'une faible dose (un peu inférieure à une dose sûrement mortelle) de venin de Cobra produit des manifestations d'un état d'anaphylaxie léger. A la fin de la préparation, l'injection intraveineuse d'une dose de venin de Cobra qui tue les animaux témoins en moins d'une heure, n'a, chez les animaux préparés, aucune conséquence fâcheuse ni immédiate, ni lointaine : on ne constate plus chez eux de manifestations d'anaphylaxie.

Voilà des faits que Nolf signale : *au début, on reconnaît l'anaphylaxie; plus tard, on reconnaît l'immunité.*

Remarquons toutefois que l'immunité dont il s'agit n'est pas rigoureusement pure. Nolf indique dans son mémoire la formation d'abcès gangréneux au niveau du point d'injection du venin sous la peau, et c'est là un fait d'anaphylaxie. Il s'agit

donc encore ici d'un cas d'anaphylaxie-immunité. Et cette conclusion sera confirmée ci-dessous par des expériences de Nolf lui-même, sur l'action anaphylactisante ou immunisante du sérum des chiens dont nous venons de parler, exercée sur des chiens neufs, action anaphylactisante ou immunisante, selon la dose employée.

J'ai songé à faire des expériences équivalentes chez le lapin, à rechercher, par exemple, si, après avoir fait apparaître la séro-anaphylaxie chez le lapin par quelques injections sous-cutanées de sérum de cheval, on ne pourrait pas rendre l'animal insensible à l'action de ce sérum injecté dans les veines, et c'eut été la répétition de mes expériences sur le chien; — ou si, après avoir fait apparaître la Cobra-anaphylaxie chez le lapin par quelques injections sous-cutanées de doses minimales de venin de Cobra, on ne pourrait pas rendre l'animal insensible à l'action d'une dose déterminée de ce venin injecté dans les veines, dose capable de produire des accidents chez le lapin neuf, et c'eut été la répétition des expériences de Nolf.

Je n'ai pu jusqu'à présent réaliser ce dessein. Quand on injecte du sérum de cheval sous la peau du lapin, il se produit, après quelques injections, des lésions locales graves, et dont la gravité croît à mesure que les injections se multiplient : abcès, gangrènes, nécroses s'étendent de plus en plus, déformant l'animal, envahissant toute la paroi abdominale, et déterminant chez lui l'amaigrissement le plus considérable; que si l'on continue malgré tout les injections, l'animal meurt cachectique. Quand on injecte le sérum dans le péritoine, l'état cachectique se développe prématurément. Quand on injecte le sérum dans les muscles, les accidents locaux se produisent parfois aussi vite que dans le cas des accidents par injections sous-cutanées, tantôt un peu plus tard, mais toujours assez tôt pour arrêter prématurément la préparation. Dans ces divers essais, l'animal a toujours présenté des manifestations anaphylactiques puissantes; jamais je n'ai noté d'indices d'immunisation même légère.

J'ai essayé de diluer le sérum servant à la préparation des animaux, pour supprimer les lésions locales : je suis parvenu simplement à en retarder l'apparition, de sorte que les abcès anaphylactiques se présentaient à la suite de la 10^e injection par exemple, au lieu de se présenter à la suite de la 6^e, ainsi qu'il arrive quand on utilise le sérum non dilué. Mais, après 10 injections de sérum dilué, c'est l'état anaphylactique pur qu'on peut constater et nullement l'immunité. Peut-être eut-il fallu

diluer plus encore le sérum, et, par exemple, le diluer à 1 pour 100 au lieu de le diluer à 1 pour 10 comme je l'ai fait. Mais, *a priori*, cela ne semble pas être la bonne voie à suivre, car l'immunité apparaît d'autant plus vite et d'autant plus fortement qu'on a injecté la substance toxique à dose plus élevée.

Les mêmes remarques peuvent être présentées relativement aux essais que j'ai faits avec le venin de Cobra. Là encore les accidents locaux se présentaient de bonne heure, et ne permettaient pas, si l'on insistait, de prolonger longtemps la préparation. Et surtout la répétition des injections de venin de Cobra à dose minime ne tarde pas à engendrer un état de cachexie progressive, incompatible avec la vie. Si j'ai pu reconnaître chez des lapins traités par des injections sous-cutanées de venin de Cobra des manifestations anaphylactiques très nettes à la suite de l'injection intraveineuse du venin (p. 163), je n'ai jamais pu reconnaître une atténuation des accidents protéotoxiques de la cobraïisation ; seuls les accidents curariques ont été réduits, ainsi que je l'ai établi ci-dessus, de telle sorte que le lapin a présenté un état d'anaphylaxie-immunité remarquable (p. 235) sans doute, mais ce n'est pas là ce que je désirais obtenir pour la présente étude.

Malgré ces^o insuccès multiples, je n'ai pas abandonné la partie, et j'ai fini par obtenir des résultats, qui sont équivalents aux résultats que Nolf a obtenus, ou à peu près, en utilisant le venin de *Crotalus adamanteus*.

J'avais remarqué en effet que ce venin ne provoque pas, quand il est injecté à plusieurs reprises chez le lapin, à dose non mortelle et en solution très étendue, les accidents locaux ou de cachexie què provoquent dans les mêmes conditions les autres venins, et en particulier le venin de Cobra et le venin de Daboïa. Le venin de *Crotalus adamanteus* se prêterait donc vraisemblablement beaucoup mieux que les autres venins aux expériences dans lesquelles il conviendrait de répéter longuement les injections préparatoires.

En conséquence, j'ai entrepris de préparer des lapins par un nombre variable d'injections sous-cutanées de venin de *Crotalus adamanteus* et d'examiner les résultats de l'injection intraveineuse d'une quantité déterminée du même venin chez les divers sujets en expérience, afin de juger s'il était possible de reconnaître une première phase d'anaphylaxie manifestée par l'exagération des phénomènes protéotoxiques engendrés par l'injection intraveineuse du venin, et une seconde phase d'immunité manifestée par l'atténuation et éventuellement la suppression de ces phénomènes protéotoxiques.

Expériences 390 à 404.

(Voici, sous forme de tableau, les résultats de ces expériences).

BOIS DU LAPIN	2.320		2.280		2.300		2.200		2.240		2.820		2.450		2.430		2.380	
STAT DU LAPIN	Neuf		Neuf		Prép.		Prép.		Prép.		Prép.		Prép.		Prép.		Prép.	
NOMBRE DES INJECTIONS RÉPARATOIRES	—		—		1		2		3		4		5		6		7	
	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.
Au début.	126	75	96	60	99	56	96	60	99	48	99	90	101	48	113	—	96	64
1/2 minute..	123	75	94	60	98	56	97	60	95	43	96	96	101	56	112	—	96	64
1 —	123	75	92	60	93	56	99	60	91	90	87	135	100	66	112	—	96	64
2 —	123	75	92	60	80	56	88	60	75	120	62	120	92	70	112	—	94	64
3 —	123	75	93	60	78	56	73	60	54	90	70	120	77	60	110	—	94	64
4 —	122	75	92	60	75	56	71	60	42	90	79	135	78	56	113	—	96	64
5 —	121	75	93	60	75	56	71	60	33	80	82	135	82	56	112	—	98	64
6 —	121	75	91	60	78	56	73	60	29	75	84	135	91	48	115	—	97	64
8 —	122	75	91	60	77	56	74	60	31	75	87	130	98	48	115	—	97	64
10 —	123	75	92	60	78	56	78	60	31	75	89	90	98	48	113	—	98	64
12 —	123	75	92	60	78	56	82	60	32	75	90	90	100	48	114	—	98	64
15 —	123	75	94	60	81	56	82	60	45	72	89	90	98	48	112	—	97	64
18 —	121	75	95	60	82	56	86	60	50	66	95	90	99	48	—	—	97	64
21 —	122	75	96	60	85	56	90	60	53	66	96	90	99	48	—	—	—	—
25 —	123	75	96	60	89	56	94	60	54	62	102	90	100	48	—	—	—	—
30 —	123	75	96	60	92	56	—	—	60	60	—	—	—	—	—	—	—	—
40 —	—	—	—	—	—	—	—	—	66	60	—	—	—	—	—	—	—	—
50 —	—	—	—	—	—	—	—	—	72	48	—	—	—	—	—	—	—	—
INTESTIN ET BOLS FÉCAUX	Pas de bols fécaux		Pas de bols fécaux		2 bols fécaux		7 bols fécaux		30 bols fécaux		Pas de bols fécaux. Nouv. exagérée de l'intestin		Pas de bols fécaux		Pas de bols fécaux		Pas de bols fécaux	
DÉPRESSION (EN MILLIM.)	5		5		24		25		70		37		24		3		2	
ACCÉLÉRATION RESPIRATOIRE	0		0		0		0		72		45		22		—		0	

Une série de 10 lapins très semblables entre eux (même variété et même âge) reçoivent en injections sous-cutanées un certain nombre de fois 4 centimètres cubes d'une solution de venin de *Crotalus adamanteus* à 1 pour 20.000 dans l'eau salée. L'un de ces lapins ne reçoit qu'une injection, un autre en reçoit 2 à 4 jours d'intervalle; les autres en reçoivent respectivement 3, 4, 5, 6, et 7 à 4 ou 5 jours d'intervalle (4 lapins ont reçu 7 injections). Il ne se produit pas d'accidents locaux, aucun lapin ne devient cachectique en cours de préparation.

Les essais sont faits de 12 à 14 jours après la dernière injection pré-

paratoire. J'injecte dans la veine de l'oreille 5 centimètres cubes de la solution de venin de *Crotalus adamanteus* à 1 pour 20.000, soit 1/4 de milligramme de venin sec ; je note la pression artérielle et le rythme respiratoire ; j'observe s'il y a élimination de bols fécaux et exagération des mouvements intestinaux.

Je pratique la même injection chez des lapins neufs, afin d'avoir un point de départ me permettant de reconnaître l'état d'anaphylaxie.

J'ai choisi à dessein cette dose minimale de 1/4 de milligramme de venin et cela pour deux raisons. D'abord l'injection de cette dose de venin pratiquée chez le lapin ne provoque pas d'accident notable, et cela permet d'assimiler, dans ces conditions, ce venin au sérum de cheval inoffensif pour le lapin neuf : grâce à quoi, c'est la répétition de mes expériences de séro-anaphylaxie et de séro-immunité du chien, tout en étant aussi — puisqu'il s'agit d'un venin protéotoxique, — la répétition des expériences de Nolf. Et puis, en me bornant à injecter cette faible dose, je pouvais reconnaître plus vite et plus facilement l'immunité commençante, que je ne l'eusse pu faire avec des doses plus fortes, l'excès de venin non neutralisé pouvant alors masquer l'immunité si l'anaphylaxie persistait.

Aux 3 derniers lapins préparés, ayant reçu 7 injections préparatoires, j'injecte dans les veines 1/2 milligramme de venin de Cobra en solution à 1 pour 2.000, soit 1 centimètre cube. Je fais la même injection à trois lapins neufs.

Voici les résultats.

POIDS DU LAPIN.	2.400		2.340		2.280		2.430		2.560		2.370	
ÉTAT DU LAPIN.	neuf		neuf		neuf		prép.		prép.		prép.	
	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.
Au début.	104	50	114	50	120	60	102	60	98	72	96	50
1 2 minute.	104	50	114	50	120	60	102	60	98	72	96	50
1 —	93	50	108	50	116	60	104	60	104	72	98	50
2 —	94	56	104	60	115	60	68	100	72	90	82	50
3 —	96	56	110	56	115	60	73	130	58	120	66	72
4 —	98	56	114	50	116	60	72	190	62	160	56	90
5 —	98	50	116	50	120	60	76	190	66	140	62	120
6 —	98	50	116	50	122	60	75	180	64	130	60	110
8 —	100	50	115	50	122	60	72	150	66	108	64	92
10 —	102	50	116	50	120	60	75	110	60	84	66	80
12 —	105	50	115	50	120	60	74	95	68	76	66	66
15 —	105	50	115	50	120	60	75	60	72	76	66	50
18 —	105	50	115	50	120	60	78	60	—	—	66	50
21 —	105	50	115	50	120	60	78	60	—	—	68	50
DÉPRESSION	11 mm.		10 mm.		5 mm.		30 mm.		40 mm.		40 mm.	
ACCÉL. RESPIR.	6		10		0		130		88		70	

Expériences 405 à 414.

Une série de 8 lapins a reçu en injection sous-cutanée un certain nombre de fois 5 centimètres cubes d'une solution de venin de *Crotalus adamanteus* à 1 pour 20.000 dans l'eau salée. Un des lapins n'a reçu qu'une injection préparatoire, un second en a reçu deux à 7 jours d'intervalle ; les autres en ont reçu respectivement 3, 4, 5, 6, 8 et 10 de semaine en semaine. Il ne s'est pas produit d'accidents locaux ; les lapins ont tous survécu en parfait état à la préparation.

Les essais ont toujours été faits 2 semaines après la dernière injection préparatoire. On a injecté dans la veine de l'oreille 4 centimètres cubes de la solution de venin de *Crotalus adamanteus* à 1 pour 20.000, soit 1/5 de milligramme de venin sec. On a noté les valeurs de la pression artérielle et du rythme respiratoire. Le même essai a été fait sur deux lapins neufs à titre de comparaison.

POIDS DU LAPIN	2625	2270	2230	2570	2700	2630	2450	2710	2480	2350
ÉTAT DU LAPIN	Neuf	Neuf	Prép.	Prép.	Prép.	Prép.	Prép.	Prép.	Prép.	Prép.
NOMBRE DES INJECTIONS PRÉPARATOIRES	—	—	1	2	3	4	5	6	8	10
	Pr. R.	Pr. R.	Pr. R.	Pr. R.	Pr. R.	Pr. R.	Pr. R.	Pr. R.	Pr. R.	Pr. R.
Au début.	112 84	114 60	104 50	94 54	95 60	130 58	111 60	104 66	106 54	116 60
1/2 minute	112 84	114 60	104 50	94 54	95 90	128 58	111 60	107 66	106 54	117 60
1	111 84	113 60	102 60	93 54	95 66	127 58	110 120	108 66	105 54	115 30
2	111 84	113 60	98 78	89 60	88 90	113 75	98 78	103 75	101 54	115 60
3	111 84	113 60	94 78	82 65	87 72	105 58	84 96	101 75	98 54	114 60
4	110 84	113 60	92 66	79 72	87 68	100 58	78 120	101 66	97 54	112 60
5	— 84	112 60	93 58	79 72	87 72	99 58	69 90	97 66	99 54	113 60
6	— 84	112 60	93 50	79 80	84 66	92 58	72 120	96 66	101 54	112 60
8	113 84	111 60	95 50	81 54	83 60	91 58	72 96	93 66	102 54	111 60
10	112 84	111 60	97 50	85 54	79 60	100 58	74 90	91 66	104 54	112 60
12	112 84	112 60	103 50	83 54	78 60	103 58	76 75	89 66	105 54	114 60
15	111 84	111 60	104 50	84 54	79 60	106 58	83 60	89 66	106 54	113 60
18	113 84	112 60	106 50	90 54	83 60	111 58	92 60	89 66	106 54	115 60
21	112 84	111 60	107 50	89 54	79 60	111 58	97 60	90 66	105 54	116 60
25	—	112 60	—	89 54	80 60	115 58	100 60	95 66	106 54	—
30	—	112 60	—	90 54	83 60	113 58	101 60	98 66	—	—
35	—	—	—	—	82 60	114 58	—	—	—	—
40	—	—	—	—	82 60	—	—	—	—	—
DÉPRESSION (EN MILLIM.)	2	3	12	15	17	30	42	15	9	5
ACCÉLÉRATION RESPIRATOIRE	0	0	28	18	30	17	60	9	0	0
DURÉE D'ACCL. (EN MINUTES)	0	0	5	5	6	1	12	2	0	0

Cette seconde série d'essais diffère de la première : 1° en ce que la quantité injectée pour la préparation était de 1/4 de milligramme par injection et non plus seulement 1/5 de milligramme ; 2° en ce que les injections préparatoires étaient faites à 7 jours d'intervalle et non plus à 4 ou 5 jours ; 3° en ce que la quantité de venin injectée pour l'essai était de 1/5 de milligramme et non plus 1/4 de milligramme.

Voir les résultats obtenus au tableau de la page précédente (p. 255) :

Expérience 415.

Un essai complémentaire a été fait sur un lapin préparé comme le dernier lapin de cette série, c'est-à-dire ayant reçu aux mêmes jours et aux mêmes doses de venin, 10 injections préparatoires, mais le venin employé était du venin de Cobra et non comme ci-dessus du venin de *Crotalus adamanteus*. L'essai a été fait au moyen d'une solution de venin de *Crotalus adamanteus* à 1 pour 20.000, dont on a injecté 4 centimètres cubes dans les veines de ce lapin. Cette expérience avait pour objet de démontrer que la disparition presque totale des accidents prototoxiques constatée chez les derniers lapins de la série précédente, n'était pas la conséquence de la disparition de l'état d'anaphylaxie. Ce dernier état se manifeste ici très nettement, ainsi qu'on en jugera par les résultats groupés dans le tableau suivant :

TEMPS	PR. ART. (EN MM.)	R. RESP.	TEMPS (suite).	PR. ART. (EN MM.)	R. RESP.
Au début. . .	116	56	10 minutes . .	62	56
1/2 minute . .	116	56	12 —	68	56
1 —	115	112	15 —	75	56
2 —	107	90	18 —	83	56
3 —	91	72	21 —	86	56
4 —	82	72	25 —	91	56
5 —	81	80	30 —	101	56
6 —	74	72	35 —	102	56
8 —	68	66			

La dépression a été de 64 millimètres; l'accélération respiratoire qui a duré 7 minutes a atteint 56 unités (112—56).

Toutes ces expériences sont très nettes, et la conclusion peut se formuler avec précision. L'injection sous-cutanée de venin de *Crotalus adamanteus*, pratiquée chez le lapin, détermine un état d'anaphylaxie manifestable déjà après une seule injection préparatoire, s'accroissant après la seconde et plus encore après la troisième (et même dans la seconde série après la 4^e et la 5^e), décroissant ensuite jusqu'à disparaître (ou presque, dans la seconde série), faisant place à l'immunité. Ici encore *l'immunité a succédé à l'anaphylaxie.*

En fait, il s'agit d'un état d'anaphylaxie-immunité, puisque l'injection intraveineuse de venin de Cobra pratiquée chez les lapins fortement préparés provoque une forte réaction d'anaphylaxie : si donc les lapins ayant reçu un grand nombre d'injections préparatoires ne présentent qu'une réaction protéotoxique très faible, quand on injecte dans les veines le venin de *Crotalus adamanteus*, c'est qu'une *immunité existe qui masque leur état d'anaphylaxie*. On pourrait répéter pour la seconde série cette même conclusion qui se rapporte, dans les termes où elle a été formulée, aux expériences de la première série.

La conclusion déjà présentée à la suite de mes expériences sur le chien, avec le sérum de cheval, et à la suite des expériences de Nolf sur le chien, avec le venin de Cobra, se généralise : *partout et toujours, l'anaphylaxie précède l'immunité ; partout et toujours l'immunité succède à l'anaphylaxie* ; ces conclusions ne dépassant pas, bien entendu, les limites du territoire que nous avons exploré.

CHAPITRE XV

ANAPHYLAXIE ET IMMUNITÉ

SOMMAIRE. — *Encore les expériences de Nolf sur l'anaphylaxie et l'immunité cobraïques du chien. Anaphylaxie et immunité passives; faits et conclusions théoriques.*

Toute immunité acquise est-elle précédée d'une phase d'anaphylaxie?

Y-a-t'il une anaphylaxie curarique observable chez les lapins préparés par le venin de Cobra ou par le venin de Naja Haje? Deux séries de faits : 1° à aucun moment de la préparation, l'injection intraveineuse d'une quantité donnée de venin ne détermine une mort prématurée ; 2° à aucun moment de la préparation, la dose minima mortelle n'est diminuée. L'immunité s'établit sans phase d'anaphylaxie. Tentatives d'isolement de la substance curarisante du venin de Cobra.

L'immunité du lapin est-elle non-spécifique, comme est non-spécifique son anaphylaxie? L'anaphylaxie du lapin n'est spécifique ni qualitativement, ni quantitativement. L'immunité du lapin est spécifique : 1° immunisation antihamadryasique et venin de Cobra; immunisation contre le venin de Pseudechis porphyriacus et venin de Cobra; un résultat quelque peu aberrant, immunisation anticobraïque et venin d'Hamadryas ; de la signification du mot spécificité; 2° accidents protéotoxiques produits par les injections de venin de Crotalus adamanteus ou de venin de Cobra chez les lapins préparés par le venin de Crotalus adamanteus. L'immunité du lapin est spécifique : l'anaphylaxie ne l'est pas.

Immunité et anaphylaxie sont deux états indépendants et non pas deux manifestations distinctes d'un seul et même état. De l'interprétation des expériences de Nolf.

Anaphylaxie pure et immunité pure.

Revenons aux expériences de Nolf, que j'ai résumées ci-dessus p. 248, sur l'anaphylaxie cobraïque et l'immunité cobraïque du chien, afin de les étudier comme il convient.

Après avoir exposé ces premiers résultats, Nolf se pose cette question : *dira-t-on qu'anaphylaxie et immunité sont deux manifestations successives d'un même état, dont le développement complet exige plusieurs mois ?*

Nolf recueille le 5 juillet, donc 12 jours après l'essai d'immunité relaté ci-dessus p. 230, le sang de l'un des chiens préparés ; il le laisse coaguler spontanément et exsuder son sérum. Puis il prépare des mélanges formés à l'aide d'une solution de venin de Cobra à 1 p. 1.000 et de ce sérum de chien préparé, mélanges contenant respectivement, pour 1 volume de la solution de venin 2, 3, 5 et 7 volumes de sérum de chien préparé. De chacun de ces mélanges, il sera injecté une quantité telle qu'elle corresponde à 1/3 de milligramme de venin par kilogr. de chien, l'injection étant faite dans les veines.

Je transcris ici de nouveau les résultats de l'injection de 1/3 de milligramme de venin de Cobra en solution à 1 p. 1.000, sans sérum, faite chez le chien neuf (p. 249).

Chien de 4.800 grammes.

A 15 h. 15, prise de sang ; il coagule en 11 minutes ; il contient 18.400 leucocytes par millimètre cube.

A 15 h. 25, la pression carotidienne est de 170 millimètres.

A 15 h. 25, on injecte dans la veine jugulaire 1 cmc. 6 d'une solution de venin de Cobra à 1 p. 1.000, soit 1/3 de milligramme par kilogramme, l'injection durant 8 secondes.

A 15 h. 27, la pression est de 104 millimètres.

A 15 h. 29, » » 132 millimètres.

A 15 h. 30, prise de sang ; il coagule en 21 minutes ; il contient 14.700 leucocytes par millimètre cube.

L'animal survit.

— Injection du mélange formé de 1 volume de venin à 1 p. 1.000 et 2 volumes de sérum du chien préparé.

Chien de 6.270 grammes.

A 15 h. 16, prise de sang ; il coagule en 6 minutes ; il contient 7.600 leucocytes par millimètre cube.

A 15 h. 19, la pression artérielle est de 200 millimètres.

A 15 h. 19, on injecte dans la jugulaire, en 5 secondes, 6 cmc. 3 du mélange venin-sérum conservé 2 heures à 39° après avoir été préparé et avant d'être injecté. Agitation modérée et dyspnée transitoire.

A 15 h. 20, la pression est de 108 millimètres.

A 15 h. 25, » » 143 millimètres.

A 15 h. 26, prise de sang ; il coagule en 14 minutes ; il contient 4.600 leucocytes par millimètre cube.

Ce chien s'est donc comporté comme le chien auquel on a simplement injecté du venin.

— Injection du mélange formé par 1 volume de venin à 1 p. 1.000 et 3 volumes de sérum du chien préparé.

Chien de 7.600 grammes.

A 15 h. 43, prise de sang; il coagule en 15 minutes; il contient 15.100 leucocytes par millimètre cube.

A 15 h. 46, la pression artérielle est de 192 millimètres.

A 15 h. 46, on injecte dans les veines en 6 secondes 10 centimètres cubes du mélange venin-sérum, conservé 3 heures à 39° avant d'être injecté, ce qui correspond à 1/3 de milligramme. Vive agitation, dyspnée, défécation.

A 15 h. 48, la pression artérielle est de 42 millimètres.

A 15 h. 52 " " " 82 "

A 15 h. 54 " " " 76 "

A 16 h. 03, prise de sang; il ne coagule qu'en 4 heures; il contient 6.200 leucocytes par millimètre cube.

Mêmes résultats avec deux autres chiens, qui présentent une dépression aussi profonde, et une hypoleucocytose encore plus marquée (le nombre des leucocytes passe de 6.300 à 1.800 chez le premier chien et de 13.700 à 2.400 chez le second).

Il y a donc eu ici choc anaphylactique.

— Injection du mélange formé par 1 volume de venin à 1 p. 1.000 et 5 volumes de sérum du chien préparé.

Un premier chien reçoit en injection intraveineuse une quantité du mélange correspondant à 1/3 de milligramme par kilogramme, le mélange ayant été conservé 3 h. 1/2 à la température du laboratoire après sa préparation. Il se produit une chute profonde et durable de la pression artérielle et une hypoleucocytose considérable (le nombre des leucocytes passe de 7.400 à 1 500). Le chien meurt en 24 heures.

Un second chien reçoit une injection intraveineuse du même mélange, la quantité injectée correspondant à 1/3 de milligramme de venin par kilogramme, le mélange ayant été conservé 3 h. 3/4 à la température du laboratoire, puis 1 h. 1/2 à 39° après sa préparation. Les accidents sont ici atténués: la pression tombe de 180 à 100 millimètres, mais remonte très vite; l'hypoleucocytose est nette, mais moindre que chez le premier chien (le nombre des leucocytes passe de 11.800 à 4.400).

— Injection du mélange formé par 1 volume de venin à 1 p. 1.000 et 7 volumes de sérum du chien préparé.

Chien de 7.100 grammes.

A 16 h. 37, prise de sang; il coagule en 4 minutes; il contient 9.700 leucocytes par millimètre cube.

A 16 h. 40, la pression artérielle est de 200 millimètres.

A 16 h. 40, on injecte dans les veines 18 cmc. 4 du mélange conservé 3 heures à 39°, ce qui correspond à 2 cmc. 3 de la solution de venin à 1 p. 1.000, ou approximativement à 1/3 de milligramme par kilogramme. L'injection dure 16 secondes. Il ne se produit ni agitation, ni dyspnée: l'animal garde le repos absolu.

A 16 h. 42, la pression est de 160 millimètres.

A 16 h. 44. " " 190 "

A 16 h. 46, " " 210 "

A 16 h. 48, prise de sang; il coagule en 17 minutes environ; le nombre des leucocytes est de 1.400 par millimètre cube.

On obtient des résultats équivalents en répétant l'essai sur deux autres chiens dans des conditions semblables : il se produit une faible chute de la pression; la coagulation du sang n'est pas modifiée; seule l'hypoleucocytose est considérable. Mais cette hypoleucocytose n'est pas, semble-t-il, un phénomène capital, parce qu'on la produit, considérable aussi quand on injecte dans les veines d'un chien le sérum sanguin d'un chien neuf en grande quantité : c'est dire que l'hypoleucocytose notée dans cet essai est dépourvue de toute signification utile pour la présente étude.

Il est donc établi, conclut Nolf, qu'à partir de la dose de 7 volumes de sérum de chien préparé pour 1 volume de venin à 1 p. 1.000, le sérum supprime tous les effets nocifs de l'injection intraveineuse du venin. Il vaudrait évidemment mieux modifier cette proposition et lui donner la forme suivante : il est donc établi qu'à partir de la dose de 7 volumes de sérum de chien préparé pour 1 volume de venin de Cobra à 1 p. 1.000, le sérum atténue considérablement les effets nocifs de l'injection intraveineuse du venin.

Et ces faits d'anaphylaxie cobraïque passive et d'immunité cobraïque passive observés chez le chien sont assurément fort intéressants. Nolf récapitule ainsi :

« Cette étude nous a appris un fait très intéressant : nous voyons *le même sérum exercer*, suivant les quantités que l'on ajoute au venin, *deux effets diamétralement opposés*. A faible dose, il exalte l'action nocive de l'injection dans les veines ; il exerce une action anaphylactisante. A dose forte, il supprime l'intoxication, il produit l'immunité. Ainsi se trouve mesurée toute la distance qui sépare l'anaphylaxie de l'immunité. »

Je ne suivrai pas Nolf dans les considérations théoriques dont il fait suivre son exposé de faits, car je me suis interdit d'aller errer dans le jardin des théories, je relèverai seulement les passages suivants :

« La démonstration étant faite qu'un sérum antitoxique peut, à dose faible, favoriser l'action de la toxine et la supprimer à dose forte, il devient facile d'expliquer la façon dont se sont comportés les animaux soumis à l'immunisation active. On se rappelle que l'injection dans une veine d'une dose faible de venin (1/3 de milligramme par kilogr.), faite au début de leur immunisation, produit le tableau complet du choc anaphylacti-

que, tandis qu'à la fin de leur immunisation, ils supportaient sans aucun trouble la dose triple. Ces faits se comprennent très simplement par l'existence dans les humeurs d'un seul anticorps, qui s'y trouvait en minime concentration au début du traitement, en concentration plus forte à la fin. Je suis persuadé qu'il eut suffi d'augmenter dans une mesure assez faible la dose injectée dans les veines à la fin de l'immunisation pour produire à nouveau le tableau complet du choc anaphylactique.

« D'ailleurs, à défaut de cette manifestation générale, les animaux présentent jusqu'à la fin de leur préparation des manifestations à l'endroit d'injection, qui relèvent de l'anaphylaxie. Les injections sous-cutanées produisent régulièrement de vastes abcès avec nécroses étendues de la peau et du tissu sous-cutané, qui ne s'accompagnent d'aucun trouble de l'état général ».

« *Les faits exposés, continue Nolf, me paraissent être l'éloquent commentaire de l'opinion émise par moi qu'immunité et anaphylaxie ne sont que deux manifestations d'un même état organique.* Ce qui caractérise cet état, c'est la présence dans les humeurs d'albumine (anticorps) à affinité vive pour l'antigène qui a servi à l'immunisation. Dans les expériences d'épreuve, qui ont pour but de mettre en évidence soit l'anaphylaxie, soit l'immunité, on constatera de l'immunité lorsque la quantité d'antigène administrée trouvera à s'unir immédiatement à un large excès d'anticorps. Dans tous les cas où la masse d'anticorps mise à la disposition de l'antigène ne suffira pas à neutraliser complètement celui-ci, il se produira des phénomènes d'anaphylaxie ».

Tel est, dans ses grandes lignes et dans ses conclusions, le travail de Nolf. *Ce physiologiste admet donc une modification unique de l'organisme, se manifestant par deux réactions inverses selon les conditions de l'épreuve, manifestation d'anaphylaxie et manifestation d'immunité.*

On peut juger de la valeur de cette conception théorique en vérifiant expérimentalement les conséquences qui en découlent.

Si la conception de Nolf est exacte, toute immunité acquise doit être précédée d'une phase d'anaphylaxie.

Si la conception de Nolf est exacte, l'immunité acquise du lapin ne doit pas être spécifique, puisque son anaphylaxie ne l'est pas.

Ces deux conséquences se vérifient-elles expérimentalement ?

Toute immunité acquise est-elle précédée d'une phase d'anaphylaxie ?

Dans un cas tout au moins, nous pouvons répondre *catégoriquement non* : c'est dans le cas d'immunisation contre la propriété curarisante des venins des *Najas*.

Nous avons noté ci-devant que les injections répétées de venin de Cobra, à dose non mortelle, créent chez le lapin un état remarquable d'anaphylaxie-immunité (p. 234) : *le lapin est sensibilisé à l'action protéotoxique du venin de Cobra, il est immunisé contre son action curarisante.*

Peut-être n'est-il pas inutile d'en citer quelques exemples :

Expériences 416 et 417.

Un lapin a reçu à 5 reprises, en injections sous-cutanées, 1/4 de milligramme de venin de Cobra (en solution à 1 p. 8.000), à raison de 2 injections par semaine, la dernière 7 jours avant l'essai. Je lui injecte dans la veine de l'oreille 1/2 milligramme de venin de Cobra en solution à 1 p. 4.000 : il se produit une accélération respiratoire et une chute de pression plus considérables que celles que provoque chez le lapin neuf l'injection de la même quantité de venin.

TEMPS	LAPIN NEUF		LAPIN PRÉPARÉ	
	PRESS. ART. (EN MM.)	R. RESP.	PRESS. ART. (EN MM.)	R. RESP.
au début	105	60	114	44
1/2 minute.	105	60	114	44
1 —	105	60	114	60
1 1/2 —	102	60	120	88
2 —	98	60	111	76
2 1/2 —	97	65	97	72
3 —	93	65	93	72
4 —	95	60	91	80
5 —	98	60	89	80

L'observation n'a pas été prolongée au point de vue des accidents primaires protéotoxiques; mais elle suffit. Nous notons, en effet, chez le lapin neuf 12 millimètres de dépression et une accélération respiratoire de 5 unités, tandis que, chez le lapin préparé, la dépression est de 25 millimètres et l'accélération respiratoire de 44 unités. Il y a donc anaphylaxie pour les accidents protéotoxiques.

A la minute 5, j'injecte 1 milligr. 1/2 de venin dans les veines, ce qui porte à 2 milligrammes la quantité totale de venin injecté. Le lapin meurt à la minute 44, soit 39 minutes après cette seconde injection. Il serait mort à la minute 22 au plus tard, s'il avait été lapin neuf. Il est donc immunisé contre l'action curarique du venin, très légèrement d'ailleurs.

Expérience 418.

Un lapin a reçu en injections sous-cutanées à 6 reprises 1/4 de milligramme de venin de Cobra, les injections étant pratiquées 2 fois par semaine. Au 9^e jour après la dernière injection préparatoire, j'injecte dans la veine de l'oreille 1 milligramme de venin de Cobra en solution à 1 p. 1.000. Je note une dépression de 45 millimètres et une accélération respiratoire de 24 par minute, tandis qu'un lapin neuf traité de même a présenté une dépression de 18 millimètres et une accélération de 8 par minute. Il y a donc anaphylaxie pour les accidents protéotoxiques.

A la minute 7, j'injecte 2 milligrammes de venin dans les veines, ce qui porte à 3 milligrammes la dose totale injectée à ce moment (un lapin neuf n'aurait eu pour cette dose qu'une survie de 16 minutes environ). A la minute 32, le lapin étant encore vivant, j'injecte de nouveau 2 milligrammes de venin dans les veines: il ne meurt qu'à la minute 48, soit 16 minutes plus tard. Il est donc immunisé, au moins partiellement, contre l'action curarisante du venin.

Expérience 419.

Un lapin a reçu en injections sous-cutanées à 8 reprises, à raison de 2 injections par semaine, 1/4 de milligramme de venin de Cobra à chaque injection. Une semaine après la dernière injection préparatoire, j'injecte dans la veine de l'oreille 3 milligrammes de venin de Cobra en solution à 1 p. 1.000.

La chute de pression est considérable et prolongée: la pression tombe en effet de 97 millimètres à 35 millimètres (soit une chute de 62 millimètres), et, 75 minutes après l'injection, elle oscille encore autour de 60 millimètres. Le rythme respiratoire passe de 40 à 300; la polypnée proprement dite dure 15 minutes; l'accélération respiratoire ne prend fin que 45 minutes après l'injection. L'anaphylaxie est très nette.

Le lapin a survécu à l'injection et s'est conservé en bon état de santé pendant les 2 semaines durant lesquelles a été continuée son observation, tandis qu'un lapin neuf, dans les veines duquel on injecte 3 milligrammes de venin de Cobra, meurt en 15 minutes environ. L'immunité vis-à-vis des accidents curariques est très manifeste.

De ces expériences, prises parmi beaucoup d'autres équivalentes, il résulte donc qu'on ne constate pas d'anaphylaxie curarique à un moment où l'anaphylaxie protéotoxique bat son plein. En observerait-on une à une époque plus précoce,

après une ou après deux injections par exemple, et de 15 à 30 jours après le début de la préparation, c'est-à-dire dans des conditions et à une époque où l'anaphylaxie protéotoxique est déjà très fortement établie?

Voici des expériences :

Expériences 420 à 431.

Quatre lapins neufs ont reçu en injection intraveineuse 2 milligrammes de venin de Cobra : le tableau ci-dessous renferme les résultats essentiels de ces essais. — Quatre autres lapins, préparés par une injection de venin de Cobra, ont reçu, de 15 à 26 jours plus tard, 2 milligrammes de venin de Cobra dans les veines. — Quatre autres lapins enfin, préparés par 2 injections de venin de Cobra, ont reçu dans les veines de 14 à 33 jours après le début de la préparation 2 milligrammes de venin de Cobra.

POIDS DU LAPIN	ETAT DU LAPIN	NOMBRE DES INJEC. PRÉP.	DATE DE LA 2 ^e INJEC. PRÉP. (EN JOURS)	QUANTITÉS DE VENIN INJECTÉES POUR LA PRÉPARATION (EN MILLIGRAMMES)	VOIES D'INJECTION POUR LA PRÉPARATION DU LAPIN	DATE DE L'ESSAI		DÉBUT DES ACCIDENTS		ARRÊT		CHUTE DE LA PRESSION ART.	ACCELERATION RESPIRATOIRE
						Après la 1 ^{re} injec. (en jours)	Après la 2 ^e injec. (en jours)	Respir.	Card.	Respir.	Card.		
1750	neuf	—	—	—	—	—	—	8	8	13	17	6	15
1820	prép.	1	—	1/6	veines	19	—	8	9	14	19	16	90
2165	id.	2	6	1/4 + 1/6	veines-veines	18	12	8	9	14	18	18	30
1900	neuf	—	—	—	—	—	—	8	9	15	18	6	15
2055	prép.	1	—	1/6	péritoine	18	—	9	11	16	18	21	15
1840	id.	2	26	1/6 + 1/6	veines-périt.	33	7	8	10	15	18	20	15
2400	neuf	—	—	—	—	—	—	8	10	17	21	10	0
2295	prép.	1	—	1/6	veines	26	—	8	11	19	22	21	10
1995	id.	2	6	1/4 + 1/6	veines-veines	14	8	8	9	18	22	20	25
1910	neuf	—	—	—	—	—	—	8	12	18	23	8	40
2055	prép.	1	—	1/6	peau	15	—	9	11	19	23	16	70
2140	id.	2	26	1/6 + 1/6	veines-périt.	33	7	9	14	20	25	41	90

L'examen de ce tableau, dans lequel on ne comparera que les expériences d'une même série (pour lesquelles les conditions ont été les mêmes rigoureusement), montre que les accidents de curarisation ne sont pas plus précoces chez les lapins préparés que chez les lapins neufs : les lapins préparés n'ont pas été sensibilisés à l'action curarisante du venin de

Cobra. Ils ont été sensibilisés au contraire à son action protéotoxique.

— L'expérience a été reprise avec le venin de *Naja Haje*. On sait (p. 153) que ce venin, injecté dans les veines de lapins neufs, ne détermine pas d'accidents protéotoxiques : pas de chute primitive de la pression artérielle et pas d'accélération respiratoire. J'ai injecté sous la peau de lapins 1, 2, 3 ou 4 fois de très petites quantités de venin de *Naja Haje*, non mortelles, puis, après un certain temps, j'ai injecté, dans les veines de ces lapins et comparativement dans les veines de lapins neufs, une même quantité de venin de *Naja Haje*. J'ai reconnu, chez les lapins neufs, l'absence de phénomènes protéotoxiques; par contre, chez les lapins préparés, j'ai noté une faible chute de pression, variant de 13 à 23 millimètres et parfois une accélération respiratoire modérée (de 16 à 20 respirations supplémentaires par minute). Il y avait donc anaphylaxie pour les faits protéotoxiques, mais la curarisation n'a jamais été accélérée; donc il n'y a pas eu anaphylaxie pour les faits curariques.

Expériences 432 à 445.

Dans le tableau suivant, qui résume ces expériences, on ne comparera que les expériences, d'une même série, les seules qui soient faites avec une même solution de venin et dans des conditions rigoureusement semblables. (p. 267).

Ces expériences fournissent des résultats d'une netteté parfaite. On peut pourtant regretter qu'elles soient incomplètes, et voici en quoi elles le sont en effet, en apparence tout au moins.

Dans les expériences faites avec le venin de Cobra, j'ai fait l'essai soit après une injection préparatoire, soit après deux injections préparatoires, soit après 5, 6 ou 8 injections préparatoires. Quand le nombre de ces injections est de 5 ou plus, on reconnaît l'immunité; quand le nombre des injections est 1 ou 2, on ne reconnaît pas d'anaphylaxie curarique. Peut-être — c'est assurément peu vraisemblable, étant donné que les essais ont été faits au moins parfois tardivement (33 jours)

SÉRIE	POIDS DU LAPIN (en GRAMMES)	ÉTAT DU LAPIN	PRÉPARATION		ESSAI			DÉBUT DES ACCI- DENTS		ARRÊT	
			Date de la préparation.	Quantité de venin injectée (en mgr.)	Temps après la prem. inject. (en j.).	Temps après la dern. inject. (en j.).	Quantité de venin injectée (en mgr.).				
								resp.	card.	resp.	card.
1	2120	neuf prép.	— 24 nov.	— 1/20	— 14	— 14	1/2 1/2	7 1/2	12	17	21
	7 1/2							11 1/2	18	22	
2	2130	neuf prép.	— 24 nov.	— 1/20	— 15	— 15	1/2 1/2	8	12	17	21
	8 1/2							12	17 1/2	22	
3	2000	neuf prép.	— 24 nov.	— 1/20	— 22	— 22	1/2 1/2	6 1/2	9 1/2	16	19
	7							9	15 1/2	19	
4	2430	neuf prép.	— 24 nov.	— 1/20	— 24	— 24	1/2 1/2	9	12	19	22
	9							12 1/2	18 1/2	22 1/2	
5	1840	neuf prép.	— 14 janv.	— 1/30	— 19	— 12	2/5 2/5	11	15 1/2	23	27
	12 1/2							16	25	29	
6	1980	neuf prép.	— 14 janv.	— 1/30	— 27	— 3/10	3/10 3/10	16	21	32	36
	18							23	33	38	
7	2240	neuf prép.	— 14 janv.	— 1/30	— 37	— 8	1/2 1/2	7	11 1/2	16 1/2	21
	8							13	18	22	

après le début de la préparation — peut-être reconnaîtrait-on cette anaphylaxie curarique après 3 ou 4 injections préparatoires, et de telles expériences manquent dans les séries précédentes. Sans doute, dans le cas du venin de *Naja Haje*, j'ai fait sur les lapins préparés des séries 6 et 7 soit 3, soit 4 injections préparatoires, mais je n'ai pas obtenu l'immunité, et,

pour être complète, la série devrait comporter, en fin de liste, des lapins présentant une incontestable immunité.

Une expérience complémentaire était donc nécessaire : la voici :

Expériences 446 à 453.

Je prépare une série de lapins en injectant sous la peau du venin de Cobra en solution très étendue (1 pour 20.000) à dose non mortelle, mais peu inférieure à la dose mortelle (j'injecte 4 centimètres cubes de la solution à 1 pour 20.000, soit 1/5 de milligramme par injection). De ces lapins, l'un ne reçoit qu'une injection, l'autre en reçoit deux, le suivant trois, etc., les injections successives étant espacées de 5 jours. J'attends 12 jours après la dernière injection préparatoire et j'injecte alors dans les veines de ces lapins 1 milligr 1/2 de venin de Cobra en solution à 1 pour 2.000, soit 3 centimètres cubes.

Le tableau suivant renferme les résultats de ces essais. :

POIDS DU LAPIN (EN GR.)	ÉTAT DU LAPIN	NOMBRE DES INJECTIONS PRÉPAR.	TEMPS PASSÉ AVANT L'ESSAI (EN JOURS)		DÉBUT DES ACCIDENTS (EN MINUTES)		ARRÊT (EN MINUTES)	
			après la première injection	après la dernière injection	res- piratoires	car- diaques	res- piratoire	car- d'aque
2.100	Neuf.	0	—	—	7 1/2	15	22	25 1/2
2.300	Neuf.	0	—	—	7 1/2	15 1/2	21 1/2	26
2.500	Prép.	1	12	12	8	16	24	27 1/2
2 220	—	2	17	12	7 1 2	15	21	25
2.600	—	3	22	12	Meurt en 4 h. 1/2.			
2.380	—	4	27	12	Meurt entre 6 et 14 heures.			
2.410	—	5	32	12	Survit.			
2.270	—	6	37	12	Survit.			

Expériences 454 à 461.

Je répète sur une autre série de lapins la même préparation, les lapins recevant respectivement 1, 2, 3, etc., injections. J'attends 12 jours après la dernière injection préparatoire, pour faire l'essai. J'injecte alors dans les veines des lapins 6 centimètres cubes d'une solution de venin de Cobra à 1 pour 2.000, soit 3 milligrammes, l'injection étant faite en 3 fractions égales : 2 centimètres cubes au début, 2 centimètres cubes à la minute 5 et 2 centimètres cubes à la minute 10.

Voici les résultats :

POIDS DU LAPIN (EN GR.)	ÉTAT DU LAPIN	NOMBRE DES INJECTIONS PRÉPAR.	TEMPS PASSÉ AVANT L'ESSAI (EN JOURS)		DÉBUT DES ACCIDENTS (EN MINUTES)		ARRÊT (EN MINUTES)	
			après la première injection	après la dernière injection	res- piratoires	car- diaques	res- piratoire	car- diaque
2 200	Neuf.	0	—	—	6 1/2	12 1/2	17 1/2	20 1/2
2.070	Neuf.	0	—	—	6	12	17	19 1/2
2.170	Prép.	1	12	12	6 1/2	12 1/2	18	21
2.300	—	2	17	12	6	12 1/2	17 1/2	20
2.420	—	3	22	12	12	17	22	25
2.635	—	4	27	12	32	60 1/2	75 1/2	78
2.340	—	5	32	12	Meurt en 3 h. 1/2.			
2.460	—	6	37	12	Survit.			

L'immunité, manifestée par le retard de l'évolution des accidents, s'est ainsi présentée, sans avoir été précédée d'une phase d'anaphylaxie.

Dans ces deux séries d'expériences, l'immunité était déjà décelable chez l'animal ayant reçu 3 injections préparatoires et 22 jours après le début de la préparation. Dans les expériences antérieures, faites avec le venin de Cobra, il n'y avait pas d'immunité 33 jours après le début de la préparation; mais, d'une part, il n'y avait eu que deux injections préparatoires et chacune correspondait seulement à 1/6 de milligramme et non pas à 1/5 de milligramme. C'est dire qu'il n'y a pas discordance entre ces résultats.

Dans les expériences antérieures faites avec le venin de Naja Haje, nous avons noté les résultats obtenus chez un lapin ayant reçu 3 injections, l'essai étant fait 27 jours après le début de la préparation. Nous n'avons pas trouvé d'immunité sans doute, mais il faut remarquer qu'à chaque injection préparatoire 1/30 de milligramme de venin seulement était injecté, — ce qui correspond au point de vue de la puissance curative à 1/15 de milligramme de venin de Cobra — de sorte que les conditions sont tout autres que celles qui sont réalisées dans nos deux dernières séries. Même remarque pour le lapin préparé par 4 injections de 1/30 de milligramme de venin de Naja Haje, examiné 37 jours après le début de la préparation. Ici encore il n'y a pas désaccord entre les divers résultats.

— On peut d'ailleurs, en observant les lapins soumis à des injections successives de venin de Cobra sous la peau, arriver à cette même conclusion, à savoir qu'on *atteint l'immunité curarique sans passer par une phase d'anaphylaxie.*

Une série de 12 lapins a reçu des injections sous-cutanées de venin de Cobra, à raison de 2 par semaine, les lundis et les jeudis ; chaque injection correspondant à 2 centimètres cubes d'une solution de venin à 1 p. 8.000, soit $\frac{1}{4}$ de milligramme.

De ces 12 lapins, 2 sont morts dans les 12 heures ayant suivi l'injection. Il est légitime d'admettre que, pour eux, la mort est due à une curarisation limite, la dose injectée étant voisine de la dose sûrement mortelle. Un autre lapin est mort dans les 12 heures ayant suivi la seconde injection, pratiquée 3 jours après la première : il ne s'agit certainement pas là d'un fait d'anaphylaxie, puisque l'anaphylaxie n'apparaît pas, chez le lapin, avant 7 jours. S'il fallait à tout prix énoncer une hypothèse, je dirais volontiers que ce lapin n'avait pas encore détruit, après 3 jours, la totalité du venin de la première injection, la mort étant la conséquence d'une accumulation toxique. Peu importe du reste ; le point essentiel, c'est qu'il ne saurait être question d'anaphylaxie à cette date. Quatre autres lapins sont encore morts en cours de préparation : trois sont morts après la 4^e injection, un après la 5^e. Ces lapins ne sont pas morts dans les 24 heures suivant l'injection, mais de 4 à 6 jours après cette injection (en raison de leur état général lamentable, l'injection suivante n'avait pas été pratiquée) ; ils sont morts cachectiques ; ils ne sont pas morts curarisés. En général, deux jours après la dernière injection pratiquée, le lapin qui doit ainsi mourir a l'apparence malade ; son poil est terne, ses mouvements sont lents ; il est manifestement amaigri. C'est la cachexie de Cobra-anaphylaxie, qui fait son œuvre et qui révèle l'anaphylaxie du lapin pour les accidents protéotoxiques. Mais il n'y a rien là qui ressemble, de près ou de loin, à une anaphylaxie pour les accidents curariques.

Des observations équivalentes à celles-là ont été faites à plusieurs reprises, et chaque fois que j'ai préparé des séries de lapins par plusieurs injections sous-cutanées de venin de Cobra. J'ai en général noté des morts après la première injection (car j'ai toujours utilisé les doses juxta-mortelles pour les lapins), quelquefois, mais rarement, après la seconde, pratiquée de 3 à 5 jours après la première, ces morts étant dues à la curari-

sation (la mort après la seconde injection ne correspondant pas à un fait anaphylactique, en raison de la date). J'ai noté parfois, après les 4^e et 5^e injections plus spécialement, des morts tardives par cachexie; elles ne prouvent pas autre chose que l'existence d'une anaphylaxie pour les faits protéotoxiques.

Ainsi donc ces observations confirment entièrement les expériences précédentes. *Non seulement la mort curarique, à la suite de l'injection intraveineuse de venin de Cobra n'est pas plus précoce pour les animaux préparés que pour les animaux neufs, mais encore la dose mortelle n'est pas moindre pour les animaux préparés que pour les animaux neufs.*

A cette question que nous nous étions posée : *toute immunité acquise est-elle précédée d'une phase d'anaphylaxie*, nous répondrons donc : *Non, toute immunité acquise n'est pas précédée d'une phase d'anaphylaxie* et nous venons de le démontrer pour les *venins curarisants*, en ce qui concerne leur *propriété curarisante*. (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 13, fasc. 4, p. 383. 1920).

Il eut été désirable pour rendre la démonstration encore plus brillante de pouvoir isoler la substance curarisante contenue dans le venin de Cobra, de façon à la débarrasser totalement de la substance protéotoxique qui l'accompagne. Je m'y suis appliqué, sans y réussir pleinement.

Dans des flacons de verre, j'ai placé 2 décigrammes de venin de Cobra sec, et j'ai ajouté 30 centimètres cubes d'une liqueur alcoolique plus ou moins étendue d'eau (alcool à 30 p. 100, alcool à 60 p. 100 et alcool absolu). J'ai laissé en contact, en agitant chaque jour, pendant 15 jours, puis j'ai séparé par décantation le liquide et le résidu solide. Le liquide a été ensuite évaporé à la température ordinaire dans le vide, et le résidu sec ainsi obtenu a servi aux essais comparativement à la fraction non dissoute du venin. J'appellerai cette dernière fraction le résidu du traitement par l'alcool à tant pour 100, et ce qui a passé dans l'alcool, l'extrait par l'alcool à tant pour 100.

L'alcool absolu n'a rien dissous; l'alcool à 60 p. 100 et l'alcool à 30 p. 100, par contre, ont dissous une fraction du venin.

Des produits à essayer j'ai fait des solutions à 1 p. 1.000 dans l'eau salée; et j'ai injecté une quantité donnée dans les veines de lapin, notant les effets curariques et protéotoxiques qui ont suivi l'injection.

Voici les résultats sous forme de tableau :

Expériences 462 à 480.

POIDS DU LAPIN (EN GR)	NATURE ET QUANTITÉ DE LA SUBSTANCE INJECTÉE	ACCIDENTS CURARIQUES				ACCIDENTS PROTÉOTOX.		
		Début des accidents		Arrêt		Dépres- sion.	Accél. respir.	Rols fœcaux.
		resp.	card.	resp.	card.			
2.030	Venin Cobra total. . . 1 mgr.	—	—	—	—	8	5	0
1.930	— 1 —	—	—	—	—	9	10	0
1.950	— 2 —	10	14	18	21 1/2	15	15	0
2.120	— 2 —	9 1/2	13 1/2	17 1/2	21	13	15	0
1.950	Résidu (alcool absolu). 2 —	10 1/2	13	17	20 1/2	11	5	0
2.000	— 2 —	9	12 1/2	16	20	11	15	0
2.140	Résidu (alcool 60%). . . 2 —	14	17	27	31	18	24	12
2.210	— 2 —	15	19	28	32	20	24	30
1.770	Extrait (alcool 60%). . . 2 —	4 1/2	5 1/4	8	11 1/2	4	0	0
1.920	— 2 —	5	6 1/2	9	12 1/2	4	0	0
2.200	— 1 —	5 1/4	8	15	19	3	0	0
2.180	— 1 —	5 1/2	8 1/2	14 1/2	18	4	0	0
2.250	— 3/4 —	14	19 1/2	30	34	0	0	0
1.870	— 3/4 —	15	20	29	32	0	0	0
2.000	Résidu (alcool 30%). . . 2 —	11	14 1/2	21 1/2	26	16	22	0
1.990	— 2 —	12	15	23	28	19	25	0
1.750	Extrait (alcool 30%). . . 2 —	7	8 1/2	10	13 1/2	3	0	0
2.290	— 2 —	7 1/2	9	11	14 1/2	4	0	0
2.450	— 1 —	8 1/2	13 1/2	19 1/2	24	4	0	0

Ces données mettent nettement en évidence la possibilité d'extraire du venin de Cobra par l'alcool à 60 p. 100 (et même par l'alcool à 30 p. 100) un produit plus fortement curarisant et plus faiblement protéotoxique que le venin de Cobra ; mais ils établissent aussi que l'extrait alcoolique n'est pas totalement dépourvu de propriétés protéotoxiques.

J'ai tenté de faire la séparation en ajoutant à une solution aqueuse de venin de Cobra de l'alcool absolu, en quantité telle que le mélange en renfermât 60, 80, 90 p. 100. Dans ces conditions, on obtient un précipité d'autant plus abondant que la proportion d'alcool est plus grande, un précipité qui est total dans le mélange contenant 90 p. 100 d'alcool. En évaporant la liqueur alcoolique à 80 p. 100, après en avoir séparé le précipité, j'ai obtenu un résidu dont j'ai étudié les propriétés toxicologiques.

Les résultats n'ont pas été plus satisfaisants que ceux que j'ai notés ci-dessus.

Le venin de Naja Haje réalise, au reste, un venin exclusivement curarisant (réserve faite pour l'action anticoagulante) au moins pour le lapin neuf, et s'il se montre protéotoxique pour le lapin anaphylactisé les accidents protéotoxiques qu'il détermine, même à très forte dose, sont toujours minimes. Ce venin représente donc le produit le plus curarisant et le moins protéotoxique dont nous disposons présentement.

L'immunité acquise du lapin est-elle non-spécifique, comme est non-spécifique son anaphylaxie ?

Telle est la seconde question que nous avons à examiner, pour juger de la valeur des conclusions de Nolf.

Nous avons établi ci-devant, sans contestation possible que *l'anaphylaxie du lapin n'est pas spécifique* (p. 65).

Le lapin séro-anaphylactisé présente les phénomènes essentiels de la crise anaphylactique quand on injecte dans ses veines de l'ovalbumine de poule, de la gélatine, de la peptone de Witte, etc. Les lapins ovo, gélatino, pepto-anaphylactisés présentent les phénomènes typiques de la crise séro-anaphylactique, telle qu'on peut l'observer chez le lapin séro-anaphylactisé, quand on injecte dans leurs veines du sérum de cheval. Mêmes observations et mêmes conclusions quand on étudie les anaphylaxies venimeuses : chez le lapin séro-anaphylactisé, par exemple, l'injection intraveineuse de venin de Cobra, à la dose de 2 milligrammes, détermine une chute de pression et une accélération respiratoire beaucoup plus grandes que celles qu'elle provoque chez le lapin neuf, et même généralement beaucoup plus grande que celle qu'elle détermine chez le lapin Cobra-anaphylactisé ; — chez le lapin Cobra-anaphylactisé, l'injection intraveineuse de sérum de cheval engendre la dépression, la polypnée, etc., avec une netteté remarquable, et avec une intensité aussi grande que celle qu'on note à la suite de l'injection intraveineuse de sérum de cheval chez les séro-anaphylactisés ; — chez les lapins préparés par le venin de *Crotalus terrificus*, l'injection intraveineuse de venin de *Lachesis lanceolatus* ne provoque plus la mort par thrombose, en raison de la production d'antithrombine (fait de la réaction anaphylactique), et inversement le venin de *Crotalus terrificus* injecté dans les veines du lapin préparé par le venin de *Lachesis lanceolatus*, ne provoque pas de coagulation intravasculaire.

D'une façon très générale, on peut affirmer, en se fondant sur des centaines d'expériences, qui ne comportent pas d'exceptions, que *l'anaphylaxie du lapin n'est pas spécifique*. On peut même ajouter que *la grandeur et la gravité de la réaction d'anaphylaxie sont indépendantes de la nature de la substance préparatoire : elles ne dépendent que du degré d'anaphylaxie réalisé* (c'est-à-dire du nombre des injections préparatoires

et de la durée de la préparation) et de la nature et de la quantité de la substance injectée dans les veines pour faire l'essai d'anaphylaxie.

Il est inutile, me semble-t-il, d'insister plus encore sur ces conclusions, d'autant plus que nous allons en trouver des justifications prochaines.

— En est-il de même de l'Immunité chez le lapin ? Interrogeons l'expérience.

Le venin de Cobra (*Naja tripudians*) et le venin d'*Hamadryas* (*Naja Bungarus*) fournis par deux serpents d'un même genre zoologique, présentent entre eux d'incontestables analogies. L'un et l'autre tuent par curarisation ; l'un et l'autre, à dose suffisante, provoquent une dépression progressive et finalement mortelle chez le lapin soumis à la respiration artificielle ; l'un et l'autre possèdent une action protéotoxique légère ; enfin les mélanges des deux venins ont une action curarisante égale à la somme des actions des deux composants, c'est-à-dire que les deux venins exercent une même action sur les mêmes éléments anatomiques.

Le lapin préparé par injections répétées de venin d'*Hamadryas*, et qui présente un certain degré d'immunité vis-à-vis de ce venin d'*Hamadryas*, est-il aussi immunisé vis-à-vis du venin de Cobra ?

Je prépare une série de lapins en injectant sous la peau à 5 reprises, de 4 jours en 4 jours, $\frac{1}{5}$ de milligramme de venin d'*Hamadryas*. Et 8 jours, après la fin de la préparation, je fais les essais d'immunité.

J'injecte comparativement dans les veines d'un lapin neuf et dans les veines d'un lapin préparé la même dose de venin de Cobra, toutes conditions étant égales, afin de reconnaître si le lapin préparé est aussi immunisé contre le venin de Cobra.

Expériences 481 à 485.

Un lapin neuf A, pesant 2.000 grammes, reçoit dans les veines 3 milligrammes de venin d'*Hamadryas* en 4 fractions égales à $\frac{1}{2}$ milligramme, $\frac{1}{2}$ milligramme, 1 milligramme et 1 milligramme, injectées aux minutes 0, 1, 7 et 10.

Un lapin B de 1.750 grammes, préparé comme il a été dit ci-dessus à l'aide de venin d'Hamadryas, reçoit les mêmes injections que le lapin A, toutes conditions semblables.

Un lapin C neuf de 2.090 grammes reçoit en injections intraveineuses 2 milligrammes de venin de Cobra fractionnés en 3 parties de 1/2 milligramme, 1/2 milligramme et 1 milligramme, et pratiquées aux minutes 0,3 et 6.

Un lapin D de 2.400 grammes, préparé comme le lapin B, à l'aide de venin d'Hamadryas et de la même façon, reçoit les mêmes injections que le lapin C, toutes conditions égales.

Un lapin E de 2.400 grammes, préparé comme B et D, est traité pour l'essai comme C et D.

Voici les résultats :

LAPIN	A	B	C	D	E
POIDS DU LAPIN	2.000	1.750	2.090	2.400	2.100
ÉTAT DU LAPIN	Neuf.	Prép.	Neuf.	Prép.	Prép.
VENIN INJECTÉ	3 mgr. Ham.	3 mgr. Ham.	2 mgr. Cob.	2 mgr. Cob.	2 mgr. Cob.
Début des ac. resp.	10 min.	a	9	10	10
— — card.	15 —	survécu	15	14	15
Arrêt respir.	23 —	pendant	20 1/2	19	20 1/2
— cardiaque.	26 —	2 h. 1/2.	25	23	25 1/2
Pression initiale . .	110	105	109	110	108
— minima	102	78	98	81	73
DÉPRES. PROTÉOTOXIQUE	8	27	11	29	35

Donc, après la préparation à laquelle ils ont été soumis (5 injections sous-cutanées de 1/5 de milligramme de venin d'Hamadryas à 4 jours d'intervalle), les lapins étaient très nettement immunisés contre le venin d'Hamadryas (comparer A à B) ; mais ils ne l'étaient pas contre le venin de Cobra (comparer C à D et E). Par contre, ils étaient anaphylactisés pour le venin de Cobra comme pour le venin d'Hamadryas (les dépressions protéotoxiques ont été également exagérées dans les deux cas). L'immunité est spécifique ; l'anaphylaxie ne l'est pas.

Expériences 486 à 489.

Un lapin neuf F de 2.000 grammes a reçu en injections dans les veines 3 milligrammes de venin d'Hamadryas, fractionnés en 3 parties égales de 1 milligramme, injectées aux minutes 0, 5 et 10.

Un lapin C, préparé par 5 injections sous-cutanées de 1/5 de milligramme de venin d'Hamadryas faites de 4 en 4 jours, est traité comme le lapin F.

Un lapin H de 2.060 grammes reçoit dans les veines 2 milligrammes de venin de Cobra, fractionnés en 3 parties de 1/2 milligramme, 1/2 milligramme, et 1 milligramme, injectées aux minutes 0, 3 et 5.

Un lapin I de 2.340 grammes, préparé comme le lapin G., reçoit les mêmes injections que le lapin H.

Voici les résultats :

LAPIN	F	G	H	I
POIDS DU LAPIN	2.000	—	2.060	2 340
ÉTAT DU LAPIN	Neuf.	Prép.	Neuf.	Prép.
VENIN INJECTÉ	3 mgr. Ham.	3 mgr. Ham.	2 mgr. Cob.	2 mgr. Cob.
Début des accid. respir.	11 min.	23	8	7 1/2
— — card.	17 —	40	12	11 1/2
Arrêt respiratoire. . . .	22 —	52	18	17 1/2
— cardiaque.	26 —	56	22	21
Pression initiale	105	110	106	102
— minima	95	79	94	67
DÉPRESSION PROTÉOTOXIQUE	10	31	12	35

Les conclusions de ces essais sont les mêmes que celles que nous avons tirées des essais précédents : l'immunité du lapin est spécifique, l'anaphylaxie ne l'est pas.

— Pour donner plus de poids à ces conclusions, j'ai fait des expériences équivalentes, en employant deux autres venins curarisants, le venin de Serpent-noir (*Pseudechis porphyriacus*) comme venin de préparation, et le venin de Cobra, comme venin d'essai.

Ces deux venins sont plus différents que ne l'étaient les venins d'Hamadryas et de Cobra, auxquels j'ai eu recours ci-dessus : le premier, le venin de Serpent-noir est très fortement coagulant, et, injecté dans les veines du lapin, même à dose très faible, il provoque une thrombose généralisée instantanément mortelle; le second, le venin de Cobra, n'est pas coagulant, mais, tout au contraire, il renferme une substance anticoagulante. On peut cependant comparer leurs effets curari-

sants, car l'un et l'autre tuent par paralysie périphérique type curare, le premier quand on l'injecte dans des conditions telles que la coagulation intravasculaire du sang ne se produit pas; le second, sans qu'il soit besoin de prendre aucune disposition spéciale.

J'ai préparé des lapins par injections sous-cutanées de venin de Serpent-noir et j'ai recherché s'ils présentaient quelque manifestation d'immunité vis-à-vis du venin de Cobra.

Ces expériences diffèrent des expériences faites avec les venins d'Hamadryas et de Cobra, en ce que je n'ai pas vérifié ici que les lapins préparés sont immunisés contre le venin de Serpent-noir au moment des essais, d'une part, et en ce que j'ai prolongé la préparation jusqu'à faire 10 à 12 injections préparatoires, d'autre part.

Je n'ai pas fait la vérification de l'immunité vis-à-vis du venin de Serpent-noir, en raison de la difficulté qu'on éprouve à injecter dans les veines du lapin une quantité suffisante de ce venin pour faire de tels essais sans provoquer de coagulation mortelle et perdre des lapins, dont la préparation demande des soins et beaucoup de temps. J'ai admis l'existence d'une telle immunité par analogie avec ce qui se passe dans tous les cas où vérification a été faite d'un état d'immunité vis-à-vis des venins. Qu'il se soit agi de venin de Cobra, de venin d'Hamadryas, de venin de Naja Haje, de venin de *Crotalus adamanteus*, j'ai toujours pu noter des indices d'immunité après avoir pratiqué 4 à 5 injections sous-cutanées de venin dans les conditions où j'ai opéré ici, et une immunité très nette après avoir pratiqué 8 injections et plus. Il est donc au moins très vraisemblable que les lapins préparés par 10 ou 12 injections de venin de Serpent-noir présentaient une immunité très nette vis-à-vis de ce venin.

J'ai prolongé la préparation ne me contentant plus de 5 injections, mais en réalisant 10 et 11, en augmentant la dose injectée, pour écarter cette objection qu'on pourrait peut-être élever, à savoir : chez les lapins qui, à la suite de 5 injections ne manifestent pas d'immunité non-spécifique, n'en verrait-on pas apparaître quelqu'une en insistant sur la préparation.

Ces expériences sont donc moins satisfaisantes que les précé-

dentés, à cause de l'absence de vérification de l'état d'immunité vis-à-vis du venin de Serpent-noir; mais elles sont meilleures à cause de la longue durée de la préparation des animaux.

Expériences 490 à 494.

Une série de lapins a reçu en injections sous-cutanées une solution de venin de Serpent-noir à 1 p. 20.000 aux dates et dans les proportions suivantes :

9, 13, 18, 21, 25 octobre . . .	4	cmc. sol. à 1 p. 20.000, soit	1/5	mgf.
30 octobre	5	—	—	1/4 —
3 novembre	6	—	—	3/10 —
7 —	7	—	—	7/20 —
11 —	8	—	—	2/5 —
15 —	10	—	—	1/2 —
19 —	15	—	—	3/4 —

POIDS DU LAPIN	2.130		2.320		2.210		2.100		2.400	
	Neuf.		Neuf.		Préparé.		Préparé.		Préparé.	
	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.
Au début. . .	117	60	104	54	118	45	113	68	110	66
1 minute . . .	107	64	104	54	123	90	105	90	107	80
2 —	114	72	100	54	111	102	99	105	99	96
3 —	117	60	98	60	85	102	88	135	104	78
4 —	116	60	102	76	87	102	78	120	93	72
5 —	115	60	105	64	91	116	65	120	91	72
6 —	117	60	106	54	90	120	67	120	88	72
7 —	116	60	104	54	87	116	63	135	86	66
8 —	114	60	105	54	84	108	68	150	85	66
10 —	114	—	105	—	78	—	66	—	88	—
12 —	114	—	104	—	78	—	66	—	88	—
Grandeur de dépression.	10 mm.		6 mm.		40 mm.		50 mm.		25 mm.	
Durée de dé- pression . . .	3 min.		3 min.		Plus de 10 min.		Plus de 10 min.		Plus de 10 min.	
Accélér. res- piratoire . . .	12		22		75		67		30	
Durée de l'ac- célération . .	2 min.		3 min.		Plus de 8 min.		Plus de 8 min.		6 min.	
Arrêt respir. — card.	19 1/2 24		20 23		20 1/4 22 3/4		19 1/4 22		20 1/2 24	

Huit jours au moins après la dernière injection préparatoire, ces lapins reçurent dans la veine de l'oreille 4 centimètres cubes d'une solution de venin de Cobra à 1 p. 2.000, soit 2 milligrammes. On nota la pression artérielle, le rythme respiratoire et on releva le moment de l'arrêt de la respiration et celui de l'arrêt du cœur.

Des essais équivalents furent faits sur des lapins neufs.

Pour éviter que l'injection du venin de Cobra à dose de 2 milligrammes ne produise chez les lapins préparés une dépression presque immédiatement mortelle, on divisa dans tous les cas, la dose de venin injectée en 4 fractions égales, injectées de 2 minutes en 2 minutes.

En se reportant aux résultats obtenus (résultats consignés au tableau de la page 278), on peut conclure : 1° que les lapins préparés par le venin de Serpent-noir ont présenté une exagération des accidents protéotoxiques consécutifs à l'injection intraveineuse de venin de Cobra ; 2° que ces lapins n'ont présenté aucune immunité à l'égard de l'action curarisante du venin de Cobra. Donc, l'immunité du lapin est spécifique, et son anaphylaxie ne l'est pas.

Expériences 495 à 500.

Voici une autre série de résultats équivalents, obtenus chez des lapins traités de façon à peu près semblable pour la préparation et de même façon pour l'essai. Ces lapins avaient reçu en injection sous-cutanée une solution de venin de Serpent-noir à 1 p. 20.000 aux dates et dans les proportions suivantes :

9, 14, 19, 23, 28 octobre . . .	5	cmc. sol. à 1 p. 20.000, soit 1/4 de mgr.			
2, 7, 11 novembre	6	—	—	3/10	—
16, 21 novembre	8	—	—	2/5	—
26 —	10	—	—	1/2	—
30 —	20	—	—	1	—

Il suffira ici de noter les faits relatifs à la curarisation.

POIDS DU LAPIN	1.980	2.240	2.320	2.380	2.090	2.170
ÉTAT DU LAPIN	Neuf.	Neuf.	Prép.	Prép.	Prép.	Prép.
Arrêt respiratoire.	19	20 1/2	20	21 1/2	19 1/2	21
Arrêt cardiaque. .	22 1/2	24	23 1/2	24	23	24 1/2

L'immunité ne s'est point manifestée en ces essais : elle est donc spécifique.

— Je ne voudrais pas toutefois négliger de citer un résultat aberrant, que j'ai noté en pratiquant des injections intraveineuses d'essai avec les venins d'Hamadryas, de Naja Haje et de Bungarus cœruleus, chez des lapins préparés par injections sous-cutanées de venin de Cobra.

J'ai constaté en effet que les lapins ainsi préparés présentent une légère immunité pour les venins de ces trois espèces zoologiquement très voisines du Cobra, immunité du reste notablement plus faible que celle qu'ils présentent pour le venin du Cobra employé à quantité toxicologiquement égale.

Et tout d'abord voici les faits; je les discuterai ensuite.

Expériences 501 à 504.

Un lapin neuf A reçoit en injections intraveineuses 3 milligrammes de venin d'Hamadryas, fractionnés en 3 parties égales de 1 milligramme, injectées aux minutes 0, 5 et 10.

Un lapin B, préparé par 5 injections sous-cutanées de 1/5 de milligramme de venin de Cobra, faites à 4 jours d'intervalle, reçoit les mêmes injections intraveineuses que le lapin A, toutes conditions étant égales.

Un lapin C neuf reçoit en injections intraveineuses 2 milligrammes de venin de Cobra, injectés en 2 fractions égales de 1 milligramme, à 5 minutes d'intervalle.

Un lapin D, préparé comme le lapin B, reçoit les mêmes injections intraveineuses que le lapin C.

Voici les résultats :

LAPIN	A	B	C	D
POIDS DU LAPIN	1.730	2.170	2.200	2.150
ÉTAT DU LAPIN	Neuf.	Préparé.	Neuf.	Préparé.
Venin inj. pour l'essai. Fragment. et quantité. Moments d'injection.	Hamadryas. 1 + 1 + 1 = 3 0, 5, 10 min.	Hamadryas. 1 + 1 + 1 = 3 0, 5, 10 min.	Cobra. 1 + 1 = 2 0, 5 min.	Cobra. 1 + 1 = 2 0, 5 min.
Début des accid. respir. — — card. Arrêt respiratoire . . . — cardiaque	10 16 22 26	13 24 30 32	9 12 19 22	25 31 40 44
DÉPRESS. PROTÉOTOXIQUE	112 - 103 = 9	85 - 41 = 44	105 - 95 = 10	103 - 67 = 36

Expériences 505 à 508.

C'est la répétition des essais précédents, avec cette seule différence que la fragmentation des doses de venin injectées lors de l'essai a été autre.

Le tableau suivant renferme les données et les résultats essentiels de ces essais.

LAPIN	E	F	G	H
POIDS DU LAPIN	2060	2320	2160	2 80
ÉTAT DU LAPIN	Neuf.	Prép.	Neuf.	Prép.
Venin inj. p. l'essai. Fragment et quant. Moments d'inject.	Hamadr. 1/2 + 1/2 + 1 + 1 = 3 0, 4, 7, 10 min.	Hamadr. 1/2 + 1/2 + 1 + 1 = 3 0, 4, 7, 10 min.	Cobra. 1 + 1 = 2 0,5min.	Cobra. 1 + 1 = 2 0,5 min.
Début des ac. resp. — — card. Arrêt respiratoire. — cardiaque.	10 16 30 24	4 21 1/2 3 32	6 13 18 22	40 52 65 68
DÉPRESS. PROTÉOT.	105 - 93 = 7	98 - 62 = 36	110 - 102 = 8	107 - 67 = 40

Des résultats équivalents. et qu'il est parfaitement inutile de transcrire, ont été obtenus à la suite d'injections intraveineuses de venin de Naja Haje et de Bungarus cœruleus chez des lapins préparés à l'aide de venin de Cobra.

L'examen de ces tableaux montre que les lapins préparés par le venin de Cobra présentent une immunité vis-à-vis du venin d'Hamadryas, une immunité légère du reste, très légère même, plus faible en tous cas que celle qu'ils présentent vis-à-vis du venin de Cobra.

Faut-il, pour cela, renoncer à la conclusion précédemment formulée que l'immunité du lapin est spécifique? Je ne le crois pas; car ces faits aberrants ne suppriment pas les faits très nets d'immunité spécifique que nous avons antérieurement rencontrés. Prétend-on que l'immunité du cheval est non-spécifique parce que le cheval préparé par injections sous-cutanées de venin de Cobra présente une immunité non seulement vis-à-vis de ce venin, mais encore vis-à-vis des venins d'Hamadryas, de Naja Haje, de Bungarus cœruleus, cette dernière étant d'ailleurs, comme dans mes essais sur le lapin, plus faible que l'immunité anticobraïque. Au point de vue auquel je me suis placé du reste, il suffit d'établir que, chez les lapins préparés, l'immunité et l'anaphylaxie ne présentent pas les mêmes rapports quand le venin employé pour l'essai

varie. Et c'est ce qu'on peut reconnaître aisément dans mes expériences : les lapins préparés par le venin de Cobra présentent une immunité hamadryasique très nettement plus faible que leur immunité cobraïque, tandis qu'ils présentent une anaphylaxie hamadryasique (comparaison des dépressions), aussi forte que leur anaphylaxie cobraïque. Et c'est pour rappeler ce fait capital que je maintiendrai (étant entendu que les termes n'ont pas, dans tous les cas, une rigueur absolue) la formule : l'anaphylaxie du lapin n'est pas spécifique; l'immunité du lapin au contraire est spécifique (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 15, fasc. 4, p. 394. 1920).

Toutefois une dernière objection pourrait être élevée contre cette conclusion. Dans les expériences précédentes, j'ai mis en opposition les caractères de l'immunité curarique et les caractères de l'anaphylaxie protéotoxique. Or, le lapin ne présente pas d'anaphylaxie curarique, comme il a été établi ci-dessus (p. 269). N'y a-t-il pas dès lors quelque danger à rapprocher pour les opposer deux manifestations toxiques, dont l'une ne comprend que des modifications d'immunité, dont l'autre comprend des modifications d'immunité et des modifications d'anaphylaxie? C'est pour éviter cette objection, que j'ai fait d'autres essais dans lesquels on n'envisagera plus que des faits protéotoxiques.

Nous avons établi ci-devant p. 120 et p. 139 que le venin de *Crotalus adamanteus* et le venin de Cobra possèdent des propriétés protéotoxiques : injectés dans les veines du lapin, ils produisent une chute de pression et une accélération respiratoire typiques, en général très marquées quand le venin injecté est du venin de *Crotalus adamanteus*, en général faibles, mais non douteuses, quand le venin injecté est du venin de Cobra.

Si l'immunité du lapin est non-spécifique, comme est non-spécifique son anaphylaxie, toute préparation ayant pour conséquence d'immuniser le lapin contre l'action protéotoxique de l'un de ces venins devrait l'immuniser contre l'action protéotoxique de l'autre. Par exemple, si, en pratiquant chez le lapin une série d'injections de venin de *Crotalus adamanteus*, on

constate que l'injection intraveineuse d'une dose donnée de ce même venin ne provoque plus que des accidents protéotoxiques moindres en intensité et en durée que ceux qu'elle détermine chez le lapin neuf, on devrait constater aussi une atténuation des faits protéotoxiques en intensité et en durée, quand, chez ces mêmes lapins, on injecte dans les veines du venin de Cobra. En est-il ainsi? L'expérience va nous renseigner.

Expériences 509 à 514.

Une série de lapins a reçu en injections sous-cutanées, répétées 5 fois à 4 jours d'intervalle, chaque fois 1/5 de milligramme de venin de *Crotalus adamanteus*, puis environ 10 à 12 jours après la 5^e injection sous-cutanée, une injection intraveineuse de 1 milligramme du même venin. Ces lapins ainsi préparés, reçoivent, 8 jours après l'injection intraveineuse, une nouvelle injection de venin de *Crotalus adamanteus*, pratiquée dans les veines, à la dose de 4 et de 6 milligrammes.

POIDS DU LAPIN	2.000		2.200		1.655		2.000		2.150		2.220	
ÉTAT DU LAPIN	Neuf.		Neuf.		Neuf.		Neuf.		Prép.		Prép.	
VENIN CROTALUS ADAM. INJECTÉ (EN MILLIGRAMMES)	3		4		4		5		4		6	
	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.
Au début.	109	66	119	60	91	60	92	—	132	66	104	48
1/2 minute	74	90	101	72	73	90	55	—	124	66	104	48
1 —	46	100	82	80	53	100	41	—	111	66	104	48
2 —	44	100	40	120	24	100	33	—	106	66	104	48
3 —	43	100	31	150	24	85	28	—	104	66	94	48
4 —	38	150	21	150	26	85	00	—	99	66	85	48
5 —	32	180	16	120	29	80	—	—	96	66	84	48
6 —	28	180	13	100	36	80	—	—	94	66	85	48
8 —	25	175	13	85	31	75	—	—	96	66	84	48
10 —	22	75	13	80	24	70	—	—	93	66	84	48
12 —	24	75	15	80	24	70	—	—	93	66	88	48
15 —	28	75	18	75	28	70	—	—	93	66	92	48
18 —	42	80	34	75	29	65	—	—	97	66	94	48
21 —	60	75	32	70	28	60	—	—	99	66	97	48
25 —	71	66	35	60	31	60	—	—	104	66	99	48
DÉPRESSION (EN MILLIMÈTRES)	87		106		67		92		39		20	
ACCÉLÉRATION RESPIRATOIRE	114		90		50		—		0		0	
DURÉE D'ACCÉLÉRATION (EN MINUTES)	21		21		15		—		0		0	

Le tableau ci-dessus (p. 283) contient les résultats de ces essais, rapprochés de ceux qu'on obtient quand on injecte les mêmes doses du même venin dans les veines de lapins neufs.

Les lapins préparés présentent, comme on en peut juger facilement d'après ces nombres, une immunité pour le venin de *Crotalus adamanteus*.

Expériences 515 à 520.

Des lapins préparés de la même façon ont reçu en injection intraveineuse du venin du Cobra, à la dose de 1/2 milligramme, ou de 1 milligramme.

Le tableau suivant contient les résultats de ces essais, rapprochés de ceux qu'on obtient en injectant les mêmes doses du même venin dans les veines de lapins neufs..

POIDS DU LAPIN	2.050		2.100		2.300		2.200		2.370		2.400	
ÉTAT DU LAPIN	Neuf.		Neuf.		Neuf.		Prép.		Prép.		Prép.	
VENIN DE COBRA INJECTÉ (EN MILLIGRAMMES)	1/2		1/2		1		1/2		1/2		1	
	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.	Pr.	R.
Au début.	101	60	96	50	106	66	104	72	135	80	107	—
1/2 minute	100	60	93	50	98	66	104	72	132	80	102	—
1 —	93	60	97	50	99	66	104	96	57	200	96	—
2 —	94	60	91	50	96	80	93	120	142	120	80	—
3 —	98	60	94	50	97	80	65	110	132	120	61	—
4 —	101	60	97	50	98	80	53	100	88	100	58	—
5 —	101	60	96	50	104	72	44	92	73	88	21	—
6 —	101	60	96	50	108	66	40	120	70	80	00	—
8 —	101	60	96	50	106	66	40	96	56	80	—	—
10 —	101	60	96	50	106	66	48	80	58	160	—	—
12 —	101	60	96	50	106	66	55	72	66	120	—	—
15 —	101	60	96	50	—	—	60	72	81	120	—	—
18 —	101	60	96	50	—	—	60	72	88	120	—	—
21 —	101	60	96	50	—	—	66	72	100	120	—	—
25 —	101	60	96	50	—	—	68	72	96	80	—	—
DÉPRESSION (EN MILLIMÈTRES)	8		5		10		64		79		107	
ACCÉLÉRATION RESPIRATOIRE	0		0		14		48		120		—	
DURÉE D'ACCÉLÉRATION (EN MINUTES)	0		0		4		9		20		—	

Donc, chez des lapins ayant subi la même préparation (injections répétées de venin de *Crotalus adamanteus* sous la

peau), nous constatons l'immunité vis-à-vis du venin ayant servi à la préparation, et l'anaphylaxie vis-à-vis du venin n'ayant pas servi à cette préparation (venin de Cobra).

L'immunité du lapin est spécifique; l'anaphylaxie du lapin ne l'est pas.

On pourrait répéter ces dernières expériences en les faisant légèrement varier, injecter par exemple les deux venins de Cobra et de *Crotalus adamantus* dans les veines de lapins préparés par le venin de Cobra, ou encore remplacer ces venins par d'autres équivalents. Mais ce serait là, somme toute, marquer le pas.

On pourrait encore imaginer d'autres expériences tendant à la même démonstration, et présentement j'en vois plusieurs séries, possibles tout au moins. Mais à quoi bon s'attarder, à quoi bon s'acharner à refaire une démonstration qui est d'une parfaite netteté. Il est bien, ai-je écrit en ma préface, de fournir, à l'appui d'une démonstration plusieurs séries de faits différents, et je me suis appliqué ci-dessus à réaliser ce principe; mais ne tombons pas dans l'excès : ce serait provoquer, chez le lecteur, cette impression qu'aucune des démonstrations fournies n'est satisfaisante et qu'on s'efforce, en substituant la quantité à la qualité, de le circonvenir.

Les faits qui ont été exposés sont nets : *l'immunité chez le lapin est spécifique; l'anaphylaxie ne l'est pas*. Donc on doit séparer absolument ces deux états et nier qu'ils puissent être deux manifestations différentes d'un seul et même état, comme le supposait Nolf.

Les observations de Nolf, que nous avons rapportées ci-dessus (p. 259) sont d'une interprétation très facile. Le sérum de chien immunisé contre le venin de Cobra, mélangé au venin de Cobra, permet d'obtenir soit des manifestations anaphylactiques (quand la proportion de sérum est faible), soit des manifestations d'immunité (quand la proportion de sérum est forte). Nous admettons que les deux états sont distincts, indépendants l'un de l'autre : nous imaginerons que le sérum du chien immunisé contient deux substances distinctes et indépendantes, l'une apte à conférer l'anaphylaxie cobraïque au chien neuf auquel on injecte le sérum, l'autre, qui est une antitoxine, capable de conférer un certain degré d'immunité passive.

Nous établirons ci-dessous (p. 297) que les antivenins neutralisent instantanément les venins correspondants. Supposons donc qu'on mélange à une quantité donnée de venin un excès de sérum du chien immunisé, nous neutraliserons la totalité du venin, et, en injectant ce mélange dans les veines d'un chien neuf, malgré qu'il contienne la substance anaphylactisante, nous ne produirons aucun accident, parce que la totalité de la substance toxique a été neutralisée. — Supposons qu'à une quantité donnée de venin nous ajoutons du sérum de chien immunisé en quantité insuffisante pour neutraliser la totalité du venin : en injectant ce mélange, nous pourrions produire des accidents protéotoxiques exagérés chez le chien neuf, parce que la substance anaphylactisante

est contenue dans le mélange et pourra sensibiliser l'animal à l'action du venin, au point que les accidents seront exagérés, malgré que la quantité agissante du venin soit diminuée.

Les observations de Nolf ne sont donc pas en désaccord avec la conclusion à laquelle je suis arrivé (Arch. Internat. de physiologie, vol. 15, fasc. 4, p. 407, 1920).

Ainsi en injectant dans l'organisme du lapin des substances diverses, liqueurs protéiques et venins, nous déterminons à la fois l'anaphylaxie et l'immunité, qui enchevêtrent leurs effets, et pourraient sans doute rendre ces études à peu près impossibles au chercheur non prévenu et non rompu à la pratique de ces expériences.

Il serait en conséquence fort avantageux de pouvoir réaliser l'anaphylaxie pure de toute immunité, ou l'immunité pure de toute anaphylaxie. On pourrait ainsi étudier dans les conditions les plus favorables ces deux états, chacun pour soi, et sans risquer de se trouver en présence de faits en apparence discordants, les manifestations d'un état masquant ou déformant les manifestations de l'autre état.

Les études qui ont été exposées dans cet ouvrage permettent de réaliser ces desiderata.

Je me bornerai d'ailleurs à des indications générales, ne voulant pas surcharger sans raison majeure, un exposé déjà infiniment touffu.

Veut-on observer *des états anaphylactiques purs de toute immunité*, nous y parviendrons bien facilement, chez le lapin, en nous appuyant sur le fait de la non-spécificité de la réaction d'anaphylaxie du lapin. On injectera, par exemple, sous la peau du lapin une ou plusieurs fois du sérum de cheval, ou encore du venin de *Crotalus adamanteus*, ou d'une façon plus générale une liqueur albumineuse quelconque, ou un venin quelconque. Après un temps suffisant (une quinzaine de jours, par exemple, après le début de la préparation), on injectera dans les veines, ou ailleurs, la substance toxique (liqueur protéique ou venin), autre que celle ayant servi à la préparation. Les manifestations anaphylactiques pourront être observées et étudiées en l'absence de tout fait d'immunité, puisque l'immunité du lapin est spécifique et ne se manifeste que si on injecte

la liqueur même ayant servi à la préparation. De telles études ne sont évidemment possibles que chez le lapin, ou chez tout autre animal (s'il en existe), qui, comme le lapin, présente la spécificité de l'immunité et la non-spécificité de l'anaphylaxie.

Veut-on observer *des états d'immunité purs de toute anaphylaxie*, on y parviendra aussi très facilement chez le lapin, en s'appuyant sur ce fait que l'immunité curarique s'établit et se développe, à la suite d'injections répétées de venin de Cobra, sans qu'aucune manifestation anaphylactique (en ce qui concerne l'action curarisante) ait été observée en cours de préparation.

Mes études sur l'anaphylaxie pure et sur l'immunité pure sont en voie d'exécution; elles ne sont pas suffisamment avancées pour se prêter actuellement à un exposé d'ensemble. Je ne tarderai pas trop, je l'espère, à pouvoir les publier : j'exposerai alors les méthodes et les résultats.

CHAPITRE XVI

LES SÉRUMS ANTIVENIMEUX

SOMMAIRE. — *Les sérums antivenimeux.*

Les sérums antivenimeux neutralisent toutes les manifestations toxiques des venins correspondants. — Spécificité des sérums antivenimeux : examen des venins de Lachesis lanceolatus et de Crotalus terrificus, des sérums antiothropique et anticrotalique. Démonstrations de la spécificité par des expériences in vitro.

L'antivenin agit directement sur le venin : démonstration très simple de cette propriété in vitro, dans le cas des venins coagulants et dans le cas des venins anticoagulants. — La neutralisation du venin par l'antivenin est un phénomène instantané. Démonstration in vivo : injection intraveineuse de mélanges de venin et de sérum correspondant aussitôt après leur préparation ; suppression des accidents de l'envenimation, même les plus précoces. Démonstration in vitro faite à l'aide des venins coagulants type thrombine et des sérums antagonistes. Ce qui se produit quand on injecte successivement dans les veines, le sérum, puis le venin : exposé de faits. — Les sérums antivenimeux sont préventifs. — Ils sont curatifs ; du sens qu'il faut attribuer à ce mot. Etude de l'action curative du sérum anticobraïque, chez le lapin cobraïsé soumis à la respiration artificielle. De quelques conditions de cette action curative. Sur la pente dangereuse des hypothèses. Comme le curare, le venin de Cobra supprime la motilité, mais conserve la sensibilité ; expériences dédiées à Cl. Bernard. — Etude sur l'immunité passive conférée par les injections de sérum anticobraïque : influence de la voie d'introduction, intraveineuse, intrapéritonéale intramusculaire et sous-cutanée. Résultats expérimentaux et conclusions thérapeutiques. — De l'évolution de l'immunité passive anticobraïque ; influence de la quantité de sérum injectée. — Etude de l'immunité passive anti-

cobraïque chez les anaphylactisés. Expériences conduisant à conclure que l'action antitoxique du sérum anticobraïque est diminuée chez les anaphylactisés. Rectification expérimentale de cette conclusion; signification des faits qui pouvaient conduire à son admission, et justification expérimentale de la signification proposée. — De la régénération d'une toxine unie à l'antitoxine correspondante : démonstration éminemment simple.

Un chapitre au moins manque en mon exposé : c'est celui de l'étude de l'immunisation et de l'immunité : mes études dans ces domaines ne sont qu'ébauchées; les méthodes qui me permettront de les entreprendre, et je l'espère de les mener à bonne fin, ne sont pas encore définitivement établies. C'est là l'œuvre de demain.

Par contre, j'ai fait de nombreuses recherches sur les *sérums antivenimeux*, c'est-à-dire sur des sérums qui sont tous *anti-protéotoxiques*, tout en étant encore souvent autre chose. Un ouvrage sur les protéotoxies peut, sans que l'auteur manque à la règle de l'unité de composition, comprendre un chapitre sur les sérums antivenimeux.

Les venins ont, pour les études d'immunisation, un grand avantage sur les toxines : c'est que leur action toxique comporte plusieurs éléments qui permettent de mesurer exactement leur toxicité et d'en connaître les variations même minimes sous des influences et dans des conditions diverses. Dès lors, on peut espérer que les sérums antivenimeux permettront de résoudre maints problèmes relatifs aux antitoxines bien mieux que ne le permettraient les sérums antitoxiques (antidiphthérique et antitétanique, par exemple), et bien plus élégamment.

Les faits exposés ci-dessous justifieront amplement ces prévisions.

Les expériences ont été faites avec 4 sérums antivenimeux : le *sérum antivenimeux de l'Institut Pasteur* — qu'on devrait appeler *sérum anticobraïque* — fourni par des chevaux immunisés contre le venin de Cobra; les *sérums anticrotalique et antiboïthropic* de l'Institut sérothérapique brésilien de Sao Paulo, fournis par des chevaux immunisés respectivement contre le venin de *Crotalus terrificus* et de *Lachesis lanceolatus*

(le sérum antiothropique est fourni par des chevaux traités par un mélange de trois venins, du venin de *Lachesis lanceolatus* et des venins de deux autres espèces de *Lachesis*); le sérum *antiscorpionique* de l'Institut sérothérapique de Londres, fourni parmi des chevaux immunisés contre le venin du Scorpion égyptien, *Buthus quinque-striatus*.

Les sérums antivenimeux neutralisent toutes les manifestations toxiques des venins correspondants.

Nous pouvons sans peine démontrer cette proposition avec tous les sérums antivenimeux.

Le venin de *Cobra* détermine tout d'abord des accidents protéotoxiques, et notamment une chute légère de la pression artérielle, une accélération modérée de la respiration et une diminution de la coagulabilité du sang; puis des accidents curariques, et enfin, si la vie est entretenue par la respiration artificielle, et si la dose de venin injectée est suffisante (supérieure à 2 mgr. pour un lapin de 2 kilogrammes) des phénomènes tardifs de dépression progressive.

Or, si on ajoute à 3 milligrammes de venin de *Cobra* dissous dans 3 centimètres cubes d'eau salée du sérum anticobraïque à la dose de 5 centimètres cubes, et si on injecte ce mélange dans les veines d'un lapin, on constate la suppression, ou, pour parler plus exactement, l'absence de toutes les manifestations toxiques, primaires, secondaires ou tertiaires : l'animal survit sans présenter aucun accident. La pression artérielle ne présente pas de chute précoce, même légère et temporaire; le rythme respiratoire n'est pas modifié; le sang retiré de la carotide, quelques minutes après l'injection, coagule comme le sang d'un lapin neuf, recueilli dans les mêmes conditions; il ne se produit pas de dyspnée, et a fortiori pas de manifestations asphyxiques; la pression sanguine se maintient inaltérée pendant 2 heures et plus, soit jusqu'à la fin de l'observation.

Le venin de *Crotalus terrificus* est, comme on sait, coagulant *in vitro* : il produit la transformation fibrineuse des liqueurs fibrinogénées, notamment du plasma de sang citraté

de cheval, ou de solutions chlorurées sodiques de fibrinogène. Injecté dans les veines du lapin, il peut, si la dose est suffisante, provoquer la coagulation intravasculaire générale et la mort foudroyante; à dose moindre, il détermine une chute de la pression artérielle, temporairement interrompue par une hypertension accompagnée de cardio-modération; à dose plus considérable, si l'on prend soin de fractionner l'injection pour éviter les coagulations massives, il provoque une dépression progressive mortelle.

Or, si on ajoute à 3 milligrammes de venin de *Crotalus terrificus* (dose largement suffisante pour provoquer la thrombose généralisée et la mort foudroyante), 3 centimètres cubes de sérum anticrotalique, on supprime tous ces phénomènes. Ce mélange ne fait coaguler, ni le plasma citraté, ni les solutions de fibrinogène *in vitro*. Injecté dans les veines du lapin, il ne détermine ni thrombose, ni chute de pression, ni hypertension. L'animal survit sans présenter aucun accident pendant des semaines et des mois.

Mêmes résultats, totalement négatifs, quand on prépare des mélanges de 3 milligrammes de venin de *Lachesis lanceolatus* et de sérum antithropique.

Enfin le sérum antiscorpionique neutralise totalement le venin de Scorpion d'Égypte qui ne produit plus (quand il est additionné du sérum antiscorpionique), ni hypertension, ni cardio-modération, ni tremblements généralisés, ni salivation considérable, ni myosis intense.

Tous les faits observés sont rigoureusement concordants; ils justifient la proposition : les sérums antivenimeux neutralisent toutes les manifestations toxiques des venins correspondants.

Les sérums antivenimeux sont-ils spécifiques, c'est-à-dire ne neutralisent-ils que le venin qui a servi à la préparation des chevaux qui l'ont fourni, ou agissent-ils indistinctement sur tous les venins?

Cette question a reçu des réponses diverses dans les cours des 25 dernières années. Sans entrer dans les détails, il convient de rappeler à ce propos ce qui suit.

Calmette a soutenu tout d'abord l'opinion que les sérums antivenimeux neutralisent tous les venins, quel que soit le venin employé pour préparer le cheval fournisseur de sérum. Plus tard, il a modifié quelque peu sa conception première, sans renoncer pour cela à la notion de non-spécificité des sérums antivenimeux. Imaginant que les venins contiennent en proportions variables deux substances toxiques, l'une qu'il appelle la neurotoxine, l'autre qu'il appelle l'hémorragine, il considère des sérums antineurotoxiques fournis par des chevaux préparés à l'aide de venins dans lesquels prédomine la neurotoxine (tel le venin de Cobra) et capables de neutraliser la neurotoxine de tous les venins quelle qu'en soit l'origine; — et des sérums antihémorragine fournis par des chevaux préparés à l'aide de venins dans lesquels l'hémorragine prédomine (tel le venin de Bothrops) et capables de neutraliser l'hémorragine de tous les venins qu'elle qu'en soit l'origine.

Cette conception a été combattue par Kanthack, par Lamb et Hanna, par Rogers, par C. J. Martin, par Tidswell, par Fraser et Elliot, Sillar et Carmichael, en général par tous les expérimentateurs qui ont étudié les venins et les sérums antivenimeux.

Je ne me propose pas de faire l'étude complète de cette question, ni au point de vue historique, ni au point de vue expérimental (on trouvera cette étude expérimentale résumée dans mes deux mémoires des *Archives internationales de physiologie* vol. 11, fasc. 3 p. 263-284 et p. 317-338, 1912). Je désire seulement donner quelques résultats plus nets, plus précis, plus frappants que tous les autres, établissant sans discussion possible la notion de *spécificité des sérums antivenimeux*.

Il s'agit d'expériences faites avec les venins de *Crotalus terrificus* et de *Lachesis lanceolatus* et avec les deux sérums correspondants : le *sérum anticrotalique* et le *sérum antithropique*.

Les deux venins considérés sont *remarquablement équivalents* (à un détail près). Injectés dans les veines du lapin à dose suffisante (1 milligramme par exemple, chez le lapin de 2 kilogr.), ils provoquent une coagulation intravasculaire massive très rapidement mortelle. Injectés dans les veines du lapin à dose faible (1/4 de milligramme par exemple), ils déterminent une chute précoce de la pression artérielle et diminuent la coagulabilité du sang circulant. Injectés dans les veines du lapin en même temps que du venin de Cobra, ils précipitent l'évolution de la cobraïisation. *In vitro*, ils font coaguler les liqueurs fibrinogénées, sangs ou plasmas fluorés, oxalatés et citratés, liquides de transsudats, solutions chlorurées sodiques

de fibrinogène, agissant comme agirait la thrombine du sérum sanguin. Entre ces deux venins, je n'ai noté, dans l'étude très précise que j'ai faite de leurs propriétés, qu'une petite différence : à la suite de l'injection intraveineuse de venin de *Crotalus terrificus*, la chute précoce de pression est interrompue pendant quelques minutes par une ascension très nette accompagnée de cardio-modération, tandis qu'à la suite de l'injection intraveineuse de venin de *Lachesis lanceolatus* la chute de pression est régulière et continue.

Malgré ces remarquables similitudes des deux venins, les sérums correspondants sont rigoureusement spécifiques : le sérum anticrotalique, qui supprime toutes les manifestations toxiques du venin de *Crotalus terrificus*, ne supprime ou n'atténue aucune des manifestations toxiques du venin de *Lachesis lanceolatus*, et le sérum antiothropique, qui supprime toutes les manifestations toxiques du venin de *Lachesis lanceolatus*, ne supprime ou n'atténue aucune des manifestations toxiques du venin de *Crotalus terrificus*.

Il est inutile de transcrire ici les protocoles d'expériences, qui ne feraient qu'alourdir cet exposé. On les trouvera dans mon mémoire des *Archives internationales de physiologie* vol. 11, fasc. 3, p. 325, 1912.

In vitro, la démonstration de la spécificité des sérums antiothropique et anticrotalique revêt un caractère de simplicité et d'élégance remarquables.

Si on ajoute à du sang de peptone (de chien) ou à du plasma oxalaté, fluoré ou citraté de sang de cheval, ou à une solution chlorurée sodique de fibrinogène pur, soit du venin de *Lachesis lanceolatus*, soit du venin de *Crotalus terrificus*, on en provoque la coagulation fibrineuse rapide : ces deux venins contiennent une thrombine équivalente à la thrombine du sérum sanguin.

Si, aux mêmes liqueurs fibrinogénées, on ajoute soit un mélange de venin de *Lachesis lanceolatus* (1 milligramme) et de sérum antiothropique (1 centimètre cube), soit un mélange de venin de *Crotalus terrificus* (1 milligramme) et de sérum anticrotalique (1 centimètre cube), on n'en détermine pas la

coagulation : les deux sérums ont supprimé l'action coagulante des venins correspondants.

Mais le mélange du venin de *Lachesis lanceolatus* (1 milligramme) et de sérum anticrotalique (1 centimètre cube), ou le mélange du venin de *Crotalus terrificus* (1 milligramme) et de sérum antithropique (1 centimètre cube) possèdent, comme les venins seuls, une action coagulante puissante, aussi puissante que si les venins avaient été employés sans sérum.

Expérience 521.

Je prépare 4 mélanges formés de 2 centimètres cubes de plasma de sang oxalaté de cheval et de

a)	4	gouttes	venin	de	<i>Lachesis</i>	à	1/000	+	4	gouttes	sérum	antithrop.
b)	4	—	—	—	—	—	—	+	4	—	—	anticrotal.
c)	4	—	—	de	<i>Crotalus</i>	—	—	+	4	—	—	antithrop.
d)	4	—	—	—	—	—	—	+	4	—	—	anticrotal.

Les mélanges *b* et *c* coagulent en bloc en moins de 1 minute (à la température du laboratoire); les mélanges *a* et *d* ne coagulent pas, même en 24 ou 48 heures.

Ce dernier essai, réalisable facilement en public, illustre, mieux que toute expérience compliquée et délicate, cette *notion fondamentale de la spécificité des sérums antivenimeux*. (*Presse médicale*, 6 janvier 1912).

L'antivenin agit-il directement sur le venin pour le neutraliser, ou bien agit-il sur l'organisme sensible à l'action du venin pour l'insensibiliser à cette action ?

Les opinions ont varié sur cette question. A certaine époque, et dans certaines écoles tout au moins, on a admis que l'antitoxine agit sur l'organisme sensible pour l'insensibiliser à l'action de la toxine. On a généralement renoncé à cette doctrine depuis qu'Ehrlich a établi que le sérum antiricine neutralise la propriété hémolytante de la ricine *in vitro*.

Mais là encore, il y a un élément histologique en jeu et on pourrait supposer, me semble-t-il, que l'antitoxine agit sur cet élément pour l'insensibiliser à l'action de la ricine. La démonstration que je vais donner ne prête pas à cette objection.

Je prépare, selon les procédés classiques, une solution chlorurée sodique de fibrinogène pur. Comme je l'ai noté à plusieurs reprises, les venins de *Crotalus terrificus* et de *Lachesis*

lanceolatus en provoquant la coagulation fibrineuse. Je prépare une solution chlorurée sodique de chacun de ces venins à 1 p. 1.000 et je réalise les mélanges suivants :

Solution
fibrinogène.

- m) 2 cmc. + 4 gouttes venin de Lachesis.
 n) 2 — + 4 — Crotalus.
 p) 2 — + 4 — Lachesis + 4 gouttes sérum antithrop.
 q) 2 — + 4 — Crotalus + 4 gouttes sérum anticrot.

Les deux premiers mélanges *m* et *n* sont coagulés en quelques minutes; les deux derniers ne sont pas coagulés en 24 heures (l'activité thrombine des sérums antithropique et anticrotalique est nulle, comme celle de tous les sérums longuement conservés).

La neutralisation s'est faite en dehors de la présence de l'organisme, et en dehors de la présence de tout élément organisé (*Presse médicale*, 6 Janvier 1912).

— On peut faire la même démonstration avec le venin de *Cobra* et le sérum anticobraïque.

Nous avons rapporté ci-dessus (p. 196) que le venin de *Cobra* retarde la coagulation du plasma citaté de cheval, quand on ajoute à celui-ci du chlorure de calcium, comme si le venin de *Cobra* retardait la transformation de la prothrombine en thrombine.

En voici un exemple :

Expérience 522 :

PLASMA CITRATÉ	EAU SALÉE 1 P. 100	VENIN DE COBRA 1 P. 1.000	CHLORURE DE CALCIUM 2 P. 100	DURÉE DE COAGULATION
5 cmc.	5 gouttes.	0 goutte.	1 cmc.	17 min., 30 sec.
5 —	4 —	1 —	1 —	26 — 45 —
5 —	3 —	2 —	1 —	35 — 30 —
5 —	2 —	3 —	1 —	43 — 15 —
5 —	1 —	4 —	1 —	51 — 00 —
5 —	0 —	5 —	1 —	63 — 00 —

Or, quand on ajoute au venin de Cobra *in vitro* du sérum anticoagulant, on diminue (pour les faibles doses de sérum) et on supprime (pour des doses suffisantes de sérum) l'action anticoagulante du venin de Cobra, ainsi qu'en témoignent les résultats suivants :

PLASMA CITRATÉ	EAU SALÉE 1 P. 100	*VENIN DE COBRA 1 P. 1000	SÉRUM ANTICOBR. 25 P. 100	CHLORURE DE CALCIUM 2 P. 100	DURÉE DE COAGULATION
5 cmc.	6 gouttes	1 goutte	0 goutte	1 cmc.	26 min. 45 sec.
id.	5 —	id.	1 —	id.	23 — 15 —
id.	4 —	id.	2 —	id.	19 — 00 —
id.	3 —	id.	3 —	id.	17 — 45 —
id.	2 —	id.	4 —	id.	17 — 30 —
id.	0 —	id.	6 —	id.	17 — 30 —

La neutralisation a donc été parfaite dans les mélanges contenant au moins 4 gouttes de sérum dilué au quart; la coagulation s'y est faite en 17 minutes 30 secondes, comme elle se faisait tout à l'heure (tableau précédent) dans le mélange ne contenant pas de venin. Pour des proportions moindres de sérum, la coagulation s'est faite d'autant plus tardive que cette proportion était plus faible. En l'absence de sérum, la coagulation s'est faite en 26 minutes 45 secondes, comme elle se faisait tout à l'heure, dans les essais groupés dans le précédent tableau, pour le mélange contenant 1 goutte de venin. Les résultats des deux tableaux sont donc comparables, malgré que le volume des mélanges de la seconde série soit plus grand de 2 gouttes que le volume des mélanges de la première série, — quantité d'ailleurs minime en présence de 5 centimètres cubes de plasma.

Donc la neutralisation du venin de Cobra par le sérum anticoagulant s'est faite en dehors de tout organisme, de tout élément organisé.

L'action de l'antivenin s'exerce directement sur le venin.

La neutralisation du venin par l'antivenin est-elle un fait instantané, comme la neutralisation d'un acide minéral par une base minérale; ou bien est-elle un fait lent à s'accomplir, comme l'éthérification d'un alcool par un acide, ou comme une transformation diastasique?

Cette question a été traitée d'abord par Calmette, puis par C. J. Martin et Cherry; mais les recherches de ces auteurs, auxquelles on a attribué à peu près universellement une valeur incontestable, qu'on a même étendue à la question plus générale de l'action des antitoxines sur les toxines, ces recherches sont à reprendre: celles de Calmette parce qu'il s'est mépris sur l'action exercée par la chaleur à 68° sur le venin de Cobra et sur le sérum anticobraïque, celles de C. J. Martin et Cherry, parce qu'ils admettaient que le venin du Serpent-tigre australien est neutralisé par l'antitoxine contenue dans le sérum anticobraïque, ce qui est inexact.

Le problème étant des plus importants, j'exposerai avec quelques détails le résultat de mes recherches, qui ont apporté, j'en suis convaincu, la solution définitive: *l'action des antivenins sur les venins correspondants est instantanée.*

La démonstration se fait *in vivo* et *in vitro*.

Je rappellerai d'abord les faits suivants:

Le venin de Cobra, injecté dans les veines du lapin à la dose de 1 à 2 milligrammes détermine presque immédiatement (moins de 30 secondes en général) une chute de pression artérielle, en général faible et de courte durée, suivie d'une légère accélération du rythme respiratoire, phénomènes qui ont généralement disparu quand commencent à se manifester les accidents de la paralysie périphérique, type curare.

Le venin de *Lachesis lanceolatus*, injecté dans les veines du lapin à la dose de 1 milligramme détermine la mort foudroyante par coagulation intravasculaire: à l'autopsie pratiquée aussitôt après la mort, on trouve des caillots dans la veine porte, dans les veines caves, dans le cœur. A dose moindre, ce même venin peut ne pas provoquer de coagulations intravasculaires, mais son injection est immédiatement suivie d'une chute brusque et importante de la pression sanguine.

Le venin de *Crotalus terrificus* agit comme le venin de *Lachesis lanceolatus*.

Le venin de *Scorpion égyptien*, *Buthus quinque-striatus*, injecté dans les veines du lapin, produit, entre autres phénomènes, une élévation très nette et très brusque de la pression artérielle, se manifestant le plus souvent, déjà 5 secondes après l'injection, et accompagnée de cardio-modération.

Les sérums antivenimeux, anticobraïque, anticrotalique, antibothrope et antiscorpionique neutralisent tous les effets des venins correspondants et notamment leurs effets dépresseurs et hypertenseurs, ainsi que leurs effets coagulants, comme je l'ai noté ci-dessus, p. 290.

Ceci posé, si nous injectons dans les veines du lapin des

mélanges de venins et de sérums antivenimeux correspondants, nous pourrions savoir si la neutralisation est ou n'est pas réalisée, selon que nous ne pourrions pas reconnaître, ou que nous pourrions reconnaître les accidents primaires des envenimations, accidents que nous venons de noter. Si en injectant dans les veines, aussitôt après l'avoir fait, un mélange d'un venin dépresseur (comme le venin de *Lachesis lanceolatus*) et du sérum correspondant (sérum antithropique), on ne provoque pas de dépression, on peut conclure que la neutralisation du venin par l'antivenin a été instantanée.

J'ai injecté comparativement des mélanges de venin de *Lachesis lanceolatus* et de sérum antithropique, mélanges préparés soit immédiatement, soit quelques minutes avant l'injection, et j'ai recherché s'ils présentaient quelque différence d'action, tant au point de vue de la coagulation intravasculaire du sang que de la chute de la pression artérielle (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 11, fasc. 3, p. 343, 1912).

Deux groupes d'expériences ont été faites : dans les premières, la dose de sérum était suffisante pour neutraliser le venin employé ; dans les secondes, la dose de sérum était insuffisante.

Expériences 523 à 526.

Je mélange 1/2 centimètre cube d'une solution de venin de *Lachesis lanceolatus* à 1 p. 1.000 avec 1 centimètre cube de sérum antithropique. Je maintiens ce mélange 15 minutes dans le laboratoire, et je l'injecte dans les veines d'un très petit lapin de 1.200 grammes. Je fais un second mélange rigoureusement semblable au premier et je l'injecte à un autre très petit lapin de 1.200 grammes aussitôt après l'avoir fait.

Je n'ai noté, chez ces deux lapins, aucun accident, aucune menace d'accident. Les courbes de pression artérielle et de respiration n'ont présenté aucune modification, même légère ; les lapins ont survécu pendant des semaines sans accidents quelconques. La neutralisation du venin par l'antivenin était donc faite, aux proportions employées, aussi bien aussitôt après le mélange que 15 minutes après le mélange.

Des expériences semblables, dans lesquelles on a injecté un mélange de 1 centimètre cube de la solution de venin à 1 p. 1.000 avec 2 centimètres cubes de sérum antithropique, mélange préparé 30 minutes ou immédiatement avant l'injection, ont donné le même résultat. Même résultat encore à la suite d'injections intraveineuses d'un mélange formé de 1 centimètre cube de la solution de venin à 1 p. 1.000 et de 1 centimètre cube de sérum antithropique, le mélange étant fait 20 minutes ou immédiatement avant l'injection.

Expériences 527 à 532.

A deux lapins de même poids, 2.500 grammes, j'injecte dans la veine marginale de l'oreille un mélange formé de 1 centimètre cube de la solu-

tion de venin de *Lachesis lanceolatus* à 1 p. 1.000, de 1/2 centimètre cube d'eau salée à 1 p. 100 et de 1/2 centimètre cube de sérum antithropique, l'injection étant faite : au lapin A, 15 minutes après sa préparation, et au lapin B, aussitôt après cette préparation.

Il ne s'est pas produit de coagulation intravasculaire chez ces lapins, ce qui établit qu'une partie du venin a été neutralisée dans les deux cas, car 1 milligramme de venin de *Lachesis lanceolatus* détermine toujours une coagulation foudroyante. La neutralisation du venin par l'antivenin était du reste partielle et semblable dans les deux mélanges au moment de leur injection : partielle, car dans les deux cas, on a noté une dépression et une légère accélération respiratoire; semblable, parce que, dans les deux cas, la dépression et l'accélération respiratoire ont été de même grandeur et de même durée. Voici d'ailleurs les données numériques :

TEMPS	PRESS. ARTÉR. (EN MM.)		RYTHME RESPIRATOIRE	
	Lapin A.	Lapin B.	Lapin A.	Lapin B.
Au début de l'injection . .	93	94	55	62
1/2 minute apr. l'injection .	87	79	55	62
1 — — — — —	76	75	60	65
2 — — — — —	65	49	60	70
3 — — — — —	53	49	60	65
4 — — — — —	54	53	52	60
5 — — — — —	56	55	55	60
6 — — — — —	60	61	55	60
8 — — — — —	64	63	55	60
10 — — — — —	68	67	55	60

Des expériences semblables, dans lesquelles on a injecté dans les veines de deux lapins de même poids un mélange formé de 1 centimètre cube de venin de *Lachesis lanceolatus* à 1 p. 1.000 et de 1 centimètre cube de sérum antithropique dilué (2 parties de sérum et 5 parties d'eau salée), soit 15 minutes après sa préparation, soit aussitôt après cette préparation, ont donné les mêmes résultats. Mêmes résultats encore à la suite d'injections intraveineuses d'un mélange formé de 1 centimètre cube de venin de *Lachesis lanceolatus* à 1 p. 1.000, de 1/2 centimètre cube d'eau salée et de 1/2 centimètre cube de sérum antithropique; injections pratiquées soit 15 minutes, soit immédiatement après la préparation du mélange.

Dans ces expériences, quelques secondes seulement se sont écoulées entre le moment de la préparation du mélange et le moment de son injection (pour le mélange injecté aussitôt après la préparation). J'introduisais l'aiguille à injection dans la veine de l'oreille, je versais dans une capsule de porcelaine la solution de venin; je lui ajoutais le sérum antivenimeux; j'aspirais aussitôt le mélange dans la seringue placée à immédiate

proximité; je fixais la seringue chargée à l'aiguille déjà placée et je poussais l'injection. Toutes ces opérations ne demandaient pas plus de 5 à 6 secondes dans les conditions où je m'étais placé. D'autre part, quand on injecte dans les veines d'un lapin du venin de *Lachesis lanceolatus* seul, la chute de pression, toujours très brusque, se produit, pour les doses ici employées, moins de 10 secondes après le début de l'injection. De là, je conclurai que la neutralisation du venin par le sérum antivenimeux se fait en moins de 15 secondes: Est-il exagéré de dire, dans ces conditions, qu'elle est instantanée?

Des expériences équivalentes ont été faites avec le venin de *Crotalus terrificus* et le sérum anticrotalique: elles ont donné des résultats rigoureusement équivalents (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 11, fasc. 3, p. 350, 1912).

D'autres expériences ont été faites avec le venin de Cobra et le sérum anticobraïque: les résultats ont été les mêmes. Peut-être ont-ils une valeur un peu moindre que ceux fournis par les venins de *Lachesis lanceolatus* et de *Crotalus terrificus*, mélangés aux sérums correspondants, parce que la chute de pression de l'intoxication cobraïque ne se produit guère que 30 secondes après le début de l'injection, et non pas 10 secondes, comme c'est le cas pour les venins de *Lachesis lanceolatus* et de *Crotalus terrificus*. Pourtant la conclusion semble devoir être conservée intégralement la même dans les trois cas: *la neutralisation du venin par le sérum correspondant est un phénomène instantané.*

J'ai fait enfin des expériences avec le venin de Scorpion égyptien et le sérum antiscorpionique. Ce venin est remarquable par la précocité des accidents qu'il provoque, notamment par la précocité de l'hypertension: l'examen des courbes de pression recueillies dans 33 expériences montre que 17 fois l'hypertension s'est manifestée 5 secondes après l'injection, 7 fois 10 secondes, 6 fois 15 secondes après l'injection et 3 fois seulement plus tard (30, 20 et 30 secondes).

Or, en injectant dans les veines, immédiatement après sa préparation (il ne s'écoule pas 5 secondes entre le moment du mélange et le moment de l'injection) un mélange formé de

1 centimètre cube de sérum antiscorpionique et de l'extrait de 1 queue de Scorpion, on ne constate pas trace d'hypertension, même très réduite. Dans les nombreux essais (une douzaine) qui ont été faits, le résultat a toujours été le même, et il est au moins vraisemblable que, dans quelques cas tout au moins, en l'absence de sérum, l'hypertension se fût produite 5 minutes après l'injection.

C'est donc que la neutralisation s'est faite en moins de 10 secondes.

Donc la neutralisation du venin de Scorpion par le sérum antagoniste est un phénomène instantané (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 11, fasc. 3, p. 343, 1912).

— La même démonstration peut se faire très simplement *in vitro* avec les venins de *Crotalus terrificus* et de *Lachesis lanceolatus*, traités par les sérums correspondants (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 11, fasc. 3, p. 352, 1912).

Si on ajoute à du sang de peptone de chien ou à du plasma oxalaté, fluoré ou citraté de sang de cheval, ou à une solution chlorurée sodique de fibrinogène pur, soit un mélange de venin de *Lachesis lanceolatus* et de sérum antithropique, soit un mélange de venin de *Crotalus terrificus* et de sérum anticrotalique, mélanges préparés plus ou moins longtemps avant d'être versés dans la liqueur fibrinogénée, on peut juger du moment auquel s'est terminée la neutralisation du venin par l'antivenin le coagulum fibrineux ne se produisant que là où il y a du venin non neutralisé.

Or, on constate que les mélanges considérés ne manifestent aucune activité coagulante, même s'ils sont ajoutés à la liqueur fibrinogénée aussitôt après avoir été préparés.

La démonstration est encore plus frappante si l'on prépare des mélanges de la liqueur fibrinogénée et de sérum antivenimeux, et si l'on ajoute à ces mélanges le venin correspondant au sérum antivenimeux employé : il ne se produit pas de coagulum fibrineux. Or, pour des proportions convenables de venin et de liqueur fibrinogénée sans sérum antivenimeux, on peut provoquer des coagulations presque instantanées

(20 à 30 secondes). Donc, la neutralisation du venin par l'antivenin est instantanée.

Expérience 533.

Je prépare les liqueurs suivantes :

- | | | |
|----------------------------|-------------|-----------------------|
| a) 2 cmc. sang de peptone | | |
| a') 2 cmc. — | + 4 gouttes | sérum antiothropique |
| b') 2 cmc. sang de peptone | | |
| b) 2 cmc. — | + 4 gouttes | sérum anticrotalique. |

J'ajoute aux liqueurs *a* et *a'* 4 gouttes de venin de *Lachesis lanceolatus* à 1 p. 1.000 et aux liqueurs *b* et *b'* 4 gouttes de venin de *Crotalus terrificus* à 1 p. 1.000. Je note la coagulation massive de *a* en 20 secondes et celle de *b* en 25 secondes. Les liqueurs *a'* et *b'* ne coagulent pas, même en 24 heures. Donc la neutralisation y a été opérée de façon très précoce.

Un grand nombre d'autres essais faits à l'aide de liqueurs fibrinogénées diverses, plasmas fluorés, oxalates, citratés de sang de cheval, solutions chlorurées sodiques de fibrinogène, ont donné sans exception des résultats tout à fait équivalents.

Ces expériences *in vitro*, confirmatives des expériences *in vivo*, conduisent à la conclusion déjà énoncée : *la neutralisation des venins par les antivenins correspondants est instantanée.*

— Je pourrais arrêter là l'exposé des faits, ma démonstration étant, me semble-t-il, parfaitement satisfaisante. Pourtant, afin de ne laisser intentionnellement aucun fait dans l'ombre, je noterai le résultat d'une série d'expériences, qui méritent de retenir l'attention.

La préparation du mélange *in vitro* de venin et de sérum antivenimeux et son injection dans les veines demandant environ 5 secondes, j'avais songé, pour gagner ce temps, à faire le mélange *in vivo*, c'est-à-dire à injecter le sérum antivenimeux dans les veines d'un animal, puis le venin. Si, dans ces conditions, aucune manifestation protéotoxique ne se présente, c'est que la neutralisation était terminée au moment très précoce (10 secondes, par exemple) auquel commence de coutume la modification de pression.

En employant du sérum antiscorpionique et du venin de Scorpion, j'ai reconnu que l'injection de ce dernier dans les veines d'un lapin ayant reçu, quelques minutes auparavant, une injection intraveineuse de sérum antiscorpionique, ne

détermine absolument aucune modification respiratoire ou circulatoire, vasculaire ou cardiaque.

Expériences 534 à 536.

Un lapin de 2.250 grammes reçoit dans les veines 1 centimètre cube d'un extrait de queue de Scorpion (quantité correspondant à 1 queue approximativement). Voici les conséquences de cette injection.

TEMPS	PRESS. ARTÉRIELLE (EN MM.)	RYTH. RESPIRATOIRE	RYTH. CARDIAQUE
Au début .	112	210	60
5 secondes.	114	210	60
10 —	120	210	60
20 —	123	210	60
30 —	132	210	56
40 —	131	210	52
1 minute.	129	150	44
2 —	131	80	40
3 —	116	75	40
4 —	112	210	48
5 —	109	210	48
6 —	107	210	44
8 —	107	210	43
10 —	107	210	48

La réaction n'est pas très vive, mais elle est très nette : 10 secondes après l'injection, la pression s'est élevée incontestablement au-dessus de sa primitive valeur.

A un lapin de 2 kilogrammes j'injecte d'abord 1 cmc. 1/2 de sérum antiscorpionique additionné de 3 cmc. 1/2 d'eau salée (cette dilution ayant pour objet de diminuer l'intensité des accidents que provoque l'injection intraveineuse d'une liqueur phénolée, mon sérum antiscorpionique étant phénolé). L'injection est faite dans la veine de l'oreille. Puis, 15 minutes plus tard, j'injecte dans la même veine 1 centimètre cube de la liqueur scorpionique, la même que celle qui a servi pour le premier lapin. Les courbes de pression et de respiration ne présentent pas la plus légère modification.

A un lapin de 2.410 grammes j'injecte dans la veine de l'oreille, 2 centimètres cubes de sérum antiscorpionique mélangé à 8 centimètres cubes d'eau salée, puis, 20 minutes plus tard, 1 centimètre cube de la même liqueur scorpionique que ci-dessus. Je ne puis reconnaître sur les tracés recueillis aucun changement de la pression artérielle, du rythme du cœur ou du rythme respiratoire.

Donc, dans ces conditions expérimentales, *la neutralisation du venin par l'antivenin s'est faite en moins de 10 secondes, c'est-à-dire qu'elle a été instantanée.*

Les résultats sont quelque peu différents quand on expérimente avec les sérums antiothropique, anticrotalique, anticobraïque et les venins

correspondants ; l'injection du venin faite quelque temps après celle du sérum provoque toujours une légère réaction protéotoxique, beaucoup moindre du reste que celle que produirait, chez le lapin neuf, l'injection de la même quantité du seul venin.

Il suffira de noter les expériences suivantes à titre d'exemple.

Expériences 537 à 538.

Un lapin de 1.645 grammes reçoit en injection intraveineuse d'abord 2 centimètres cubes de sérum anticrotalique puis, 2 minutes plus tard, 1 milligramme de venin de *Crotalus terrificus* en solution à 1 p. 1.000. Un lapin neuf de 1.700 grammes reçoit en injection intraveineuse 1 centimètre cube d'une solution à 1 p. 10.000 du même venin, soit 0,1 milligramme de venin.

Le premier lapin n'a pas présenté de coagulation intravasculaire précoce, comme en présentent toujours les lapins neufs auxquels on injecte dans les veines 1 milligramme de ce venin. Il y a donc eu neutralisation précoce, au moins partielle.

Voici maintenant les modifications de la pression artérielle et du rythme respiratoires relevés dans ces deux essais.

TEMPS	LAPIN 1.645 GRAMMES SÉRUM ANTICROT. : 2 CMC. VENIN : 1 MGR.		LAPIN 1.700 GRAMMES PAS DE SÉRUM VENIN : 0,1 MGR.	
	Press. artér. en mm.	Ryth. respir.	Press. artér. en mm.	Ryth. respir.
Au début .	100	55	103	60
1/2 minute.	69	55	52	80
1 —	81	64	71	176
2 —	85	60	53	100
3 —	88	60	49	132
4 —	91	55	56	96
5 —	92	55	59	96
6 —	96	55	64	100
8 —	101	55	69	88
10 —	99	55	74	72
15 —	102	55	80	60
20 —	102	55	83	60

Comme on peut juger, la réaction est notablement plus forte et plus durable chez le lapin de 1.700 grammes qui a reçu 0,1 de milligramme de venin que chez le lapin de 1.645 grammes qui en a reçu 10 fois plus, soit 1 milligramme. C'est à dire que plus des 9/10 de ce milligramme de venin ont été instantanément neutralisés.

On pourrait imaginer sans peine des hypothèses destinées à expliquer pourquoi, dans ces conditions expérimentales, une très légère réaction protéotoxique se produit. Mais il est entendu que je ne retiens que les hypothèses qui ont été contrôlés et vérifiées par l'expérience, et ce travail de vérification n'a pas été fait ici. Passons donc sous silence ces hypothèses. Notons simplement la minuscule anomalie en présence de laquelle nous nous trouvons — car il ne faut rien escamoter — et maintenons notre conclusion : *la neutralisation des venins par les sérums correspondants est un phénomène instantané.*

Des expériences faites avec le venin de *Lachesis lanceolatus* et le sérum antithropique, avec le venin de *Cobra* et le sérum anticobraïque ont, fourni des résultats rigoureusement semblables, démontrant que, même dans ces conditions, qui se sont montrées quelque peu défavorables, la majeure partie du venin, sinon la totalité, était neutralisée aussitôt qu'injectée.

Les sérums antivenimeux sont préventifs, c'est-à-dire qu'injectés dans l'organisme d'un animal neuf, ils l'insensibilisent contre une quantité déterminée du venin correspondant, injecté postérieurement.

C'est là une notion dès longtemps acquise; toutefois, elle ne repose que sur des essais dans lesquels on a reconnu qu'une dose de venin, qui tue l'animal neuf, ne tue pas l'animal ayant préalablement reçu le sérum antivenimeux.

J'ai pu établir, par des procédés plus parfaits que ceux de mes devanciers, que cette action préventive s'exerce sur toutes les manifestations toxiques des venins. Quand il s'agit de venin de *Cobra*, par exemple, le sérum antivenimeux injecté dans les veines à dose suffisante, supprime les accidents primaires protéotoxiques (chute de pression, accélération respiratoire, production d'antithrombine), les accidents curariques et la dépression tardive, qu'aurait pu provoquer une injection intraveineuse de venin de *Cobra*, si l'animal n'avait pas reçu de sérum antivenimeux. — Quand il s'agit de venin de *Lachesis lanceolatus*, le sérum antithropique injecté préventivement supprime les coagulations intravasculaires ou les dépressions, etc. — Quand il s'agit du venin de *Crotalus terrificus* et de sérum anticrotalique, les phénomènes de coagulation intravasculaire, la dépression, l'hypertension accompagnée de cardio-modération ne se produisent pas, si l'animal a reçu le sérum antivenimeux avant le venin. — Préventivement enfin, le sérum antiscorpionique supprime toutes les conséquences de l'injection du venin de *Scorpion*, hypertension, cardio-modération, tremblements généralisés, dyspnée, salivation, etc.

L'action préventive des sérums antivenimeux est donc universelle, comme leur action antitoxique, c'est-à-dire qu'injecté dans les veines d'un animal, le sérum antivenimeux neutralise

toutes les propriétés toxiques du venin correspondant, comme il les neutralise, quand le mélange du sérum antivenimeux et du venin est fait *in vitro*.

On a longuement discuté, et on discute encore sans doute, sur la *valeur curative des sérums antitoxiques*. Il semble que la majorité des observateurs soit arrivée à cette conclusion que le sérum antidiphthérique a une valeur curative, tandis que le sérum antitétanique n'en a pas, en thérapeutique humaine.

Cette discordance des résultats obtenus selon qu'on considère la toxine diphtérique et la toxine tétanique me paraît tenir à ce que la question n'a pas été posée de façon suffisamment précise. Un sujet présente les manifestations cliniques de la diphtérie; on injecte du sérum antidiphthérique: une amélioration se produit rapidement et la guérison ne se fait pas attendre. Est-ce à dire que le sérum antidiphthérique est allé détruire la toxine déjà fixée sur les éléments anatomiques sensibles à son action? Assurément non: le sérum peut agir tout simplement ici de façon préventive en neutralisant la toxine néoformée par les bacilles de la diphtérie, avant qu'elle ait atteint les éléments sensibles. La toxine antérieurement fixée sur ceux-ci y sera peut-être détruite par ces éléments sensibles eux-mêmes, comme il arrive quand une diphtérie non traitée par le sérum se termine par la guérison. De ce que l'injection de sérum antidiphthérique est suivie d'amélioration et de guérison, il ne faut donc pas conclure que le sérum a agi curativement, en entendant par cette expression, a détruit, au niveau des tissus sensibles à son action, la toxine diphtérique qui s'y était fixée.

Dans le cas des venins et des sérums antivenimeux, ou, plus exactement *dans le cas du venin de Cobra*, il est possible, grâce à un artifice expérimental, de démontrer rigoureusement *la valeur curative du sérum anticobraïque* (*Presse médicale*, 23 juillet 1910).

Lorsqu'on injecte dans les veines d'un lapin un mélange formé de 5 centimètres cubes de sérum anticobraïque et de

2 centimètres cubes d'une solution de venin de Cobra à 1 p. 1000, soit 2 milligrammes, il ne se produit pas de paralysie type curare, en particulier; on ne note pas la plus légère dyspnée. Il en est de même si on injecte d'abord 2 milligrammes de venin de Cobra dans les veines, puis très rapidement (moins de 5 minutes plus tard) 5 centimètres cubes de sérum anticobraïque. Mais si on attend, pour injecter le sérum antivenimeux, que l'animal soit déjà légèrement dyspnéique, on constate l'inefficacité absolue de cette injection : non seulement, elle n'assure pas la survie de l'animal, mais encore elle ne ralentit pas l'évolution des accidents.

Les choses se passent, semble-t-il, comme si le sérum anticobraïque détruisait ou neutralisait le venin libre, circulant dans le sang, mais était incapable d'agir sur le venin fixé sur les plaques motrices terminales des muscles striés, et c'est là une première hypothèse, qui conduirait, si elle était confirmée à cette conclusion : le sérum anticobraïque n'est pas curatif. Mais il se pourrait aussi que le sérum anticobraïque, qui neutralise sans doute le venin curarisant très rapidement (nous admettons, sans l'avoir expressément démontré pour les faits de curarisation, que cette neutralisation est instantanée), quand il est libre, ne le neutralise que beaucoup plus lentement, mais le neutralise pourtant, quand il est fixé sur les plaques terminales : la démonstration n'étant pas possible dans les conditions normales, parce que la survie de l'animal est trop courte pour permettre à la neutralisation de se faire. Dans cette seconde hypothèse, le sérum anticobraïque serait réellement curatif.

C'est à cette seconde hypothèse que nous nous rattacherons, en nous appuyant sur des faits expérimentaux d'une netteté et d'une précision absolues.

Il suffit, pour y réussir, d'entretenir la vie du lapin cobraisé par la respiration artificielle, et cela est possible, comme nous l'avons antérieurement noté (p. 148), à une condition toutefois, et c'est que la dose du venin de Cobra injecté ne dépasse pas 2 milligrammes (p. 150). On injecte alors dans les veines du sérum anticobraïque. Au bout d'un temps en général assez long (il s'agit souvent de plusieurs heures), on voit réappa-

raltre les mouvements, d'abord dans des parties très limitées du corps, puis dans des territoires musculaires de plus en plus étendus; le diaphragme recouvre sa motilité et la respiration spontanée se rétablit. Or, chez le lapin cobraisé, mais n'ayant pas reçu de sérum, on peut pratiquer la respiration artificielle pendant beaucoup plus longtemps sans voir réapparaître des mouvements spontanés. C'est donc que *le sérum anticobraïque est curatif* (*Arch. intern. de physiologie*, vol. 10, fasc. 3, p. 183, 1910).

Expériences 539 et 540.

Un lapin de 2 kilogrammes reçoit une injection intraveineuse de 1 centimètre-cube d'une solution de venin de Cobra à 1 pour 1.000, soit 1 milligramme. L'injection est pratiquée à 10 h. 25; la respiration artificielle est commencée à 10 h. 40.

A 11 h. 10, l'examen du lapin montre que toute motilité est supprimée; le réflexe cornéen n'existe pas; les orteils ne présentent ni mouvements spontanés, ni mouvements provoqués; la respiration spontanée ne se produit pas. Grâce à la respiration artificielle, le cœur bat vite, fort, régulièrement. Un deuxième examen pratiqué à 2 h. 30, et un troisième, à 4 h. 40, donnent les mêmes résultats.

Donc 6 heures après l'injection intraveineuse de 1 milligramme de venin de Cobra, la curarisation demeure totale. Je n'ai pas maintenu plus longtemps la respiration artificielle.

— A un lapin de 2 kilogrammes j'injecte dans les veines 2 centimètres-cubes de la solution de venin de Cobra à 1 pour 1.000, soit 2 milligrammes. L'injection ayant été faite à 10 h. 20, je commence la respiration artificielle à 10 h. 30, et je la continue sans interruption jusqu'à 7 h. 15, soit pendant 9 heures.

A ce moment, je ne constate ni mouvements spontanés, ni mouvements provoqués des membres; le réflexe oculo-palpébral n'existe pas; le cœur bat régulièrement et fortement.

Donc 9 heures après l'injection intraveineuse de 2 milligrammes de venin de Cobra, la curarisation demeure totale. Je n'ai pas maintenu plus longtemps la respiration artificielle.

Expériences 541 à 543.

Un lapin de 2.200 grammes reçoit en injection intraveineuse 2 centimètres-cubes d'une solution de venin de Cobra à 1 pour 1.000, soit 2 milligrammes.

L'injection a été faite à 10 h. 30; la respiration artificielle est commencée à 10 h. 35.

A 11 h. 10, soit 40 minutes après l'injection du venin, j'injecte dans les veines 5 centimètres-cubes de sérum anticobraïque. A 2 heures, le cœur bat vite et régulièrement; la température rectale est tombée à 31°; le lapin ne présente aucun mouvement. A 3 heures, je note les premières manifestations motrices, petites secousses musculaires dans les quatre membres, et dans les paupières: 3 h. 50 se sont écoulées depuis l'injection du sérum anticobraïque. A 4 h. 30, le réflexe oculo-palpébral est très marqué; les membres exécutent des mouvements spontanés ou

provoqués très étendus; la respiration spontanée se fait parfaite et suffisante; la température rectale est 20°. Le lapin est placé dans une étuve à 40° : à 6 heures, la température est 34°; le lendemain, l'animal est en bon état, vif et capable d'exécuter tous les mouvements normaux.

— Un lapin de 2 kilogrammes reçoit en injection intraveineuse 2 milligrammes de venin de Cobra en solution à 1 pour 1.000. Il est 2 h. 30. Je pratique la respiration artificielle à 2 h. 35. A 3 heures, je note la suppression de toute motilité.

A 3 h. 10, soit 40 minutes après l'injection du venin, j'injecte dans les veines 10 centimètres cubes de sérum anticobraïque. A 4 h. 25, le cœur bat régulièrement, rapidement, vigoureusement; il n'y a aucun mouvement des membres et le réflexe oculo-palpébral n'existe pas.

A 5 h. 10, soit 2 heures après l'injection du sérum, je vois se produire un faible mouvement des orteils d'une patte postérieure, spontanément; je provoque d'ailleurs ce même mouvement très faible en pinçant une autre patte, une patte antérieure tout à fait immobile; il n'y a pas de réflexe oculo-palpébral; la respiration spontanée ne se produit pas. A 5 h. 15, les mouvements se montrent dans tous les segments des membres postérieurs, et non plus seulement dans les orteils.

A 5 h. 35, je note la production, soit spontanément, soit à la suite du pincement d'une partie quelconque du corps, de mouvements fort étendus du train postérieur de l'animal, membres et bassin; il n'y a encore aucun mouvement des membres antérieurs et de la face, qui sont manifestement sensibles. A 5 h. 40, il se produit de faibles mouvements des doigts des membres antérieurs. A 5 h. 45, la langue tirée au dehors présente quelques faibles mouvements; mais la respiration spontanée est infiniment trop faible (il se produit de très faibles contractions diaphragmatiques) pour que j'ose arrêter la respiration artificielle définitivement. A 6 heures, la respiration artificielle étant suspendue pendant 15 à 20 secondes, le lapin présente une série de petites convulsions dans les quatre membres, et je note très nettement des mouvements diaphragmatiques rythmiques peu étendus. A 6 h. 10, je supprime la respiration artificielle pendant 2 minutes; l'animal respire spontanément, mais sans doute insuffisamment, car, à la fin de cette période, le cœur était irrégulier et ralenti. La respiration artificielle fut donc rétablie jusqu'à 6 h. 30. A ce moment, elle est définitivement suspendue: le lapin a des mouvements de la face; sa respiration est normale, son cœur bat normalement. Le lapin vivait et présentait toute l'apparence d'un lapin normal à 7 h. 45.

— Un lapin de 2 kilogrammes reçoit en injection intraveineuse 2 milligrammes de venin de Cobra dissous dans 2 centimètres cubes d'eau salée: il est 2 h. 30. Je commence la respiration artificielle à 2 h. 35.

A 3 h. 10, le lapin était complètement immobile. A ce moment, soit 40 minutes après l'injection du venin, j'injecte dans la veine de l'oreille encore, 20 centimètres cubes de sérum anticobraïque. A 4 heures, l'immobilité est absolue. A 4 h. 45, soit 1 h. 35 après l'injection du sérum, je note un très léger mouvement de la paupière, quand je touche la cornée, et un très léger mouvement des pattes postérieures, quand je pince très énergiquement les pattes antérieures qui demeurent tout à fait inertes. A 4 h. 50, les pattes antérieures commencent à faire de très faibles mouvements; les réactions oculaires et celles des membres postérieurs s'accroissent. A 4 h. 55, je note quelques mouvements des muscles de la face: les poils se hérissent quand je pince la patte. A 5 h. 10, je suspends la respiration artificielle; la respiration spontanée s'établit après une apnée de 10 se-

condes environ : elle est ample, régulière, exclusivement diaphragmatique. Le cœur bat vite, mais avec quelques irrégularités. A 5 h. 45, l'animal respire bien : il exécute des mouvements spontanés ; son cœur est rapide et régulier. A 7 heures, la motilité semble redevenue normale en toutes les parties du corps.

Voilà des expériences prises entre plusieurs autres (une vingtaine) équivalentes, qui établissent clairement que le sérum anticobraïque neutralise le venin fixé sur les appareils de la motilité. Si on injecte 2 milligrammes de venin de Cobra dans les veines d'un lapin soumis à la respiration artificielle, la paralysie est encore rigoureusement totale 9 heures après l'injection. Si, à la suite de cette injection, on fait pénétrer du sérum anticobraïque dans les veines, les mouvements commencent à réapparaître de 1 heure 35 minutes à 3 heures 50 minutes après cette injection de sérum et la respiration spontanée s'effectue suffisante de 2 heures à 3 heures 20 minutes après cette injection, selon la dose du sérum.

Nous pouvons noter que, toutes conditions égales, et, en particulier, la quantité de venin injectée étant la même, et le sérum étant introduit 40 minutes après le venin, le retour des mouvements est d'autant plus précoce que la quantité de sérum injectée est plus grande ; de même, la respiration spontanée se montre suffisante d'autant plus tôt que la quantité de sérum injectée est plus grande.

Voici les nombres correspondant aux trois expériences résumées ci-dessus.

QUANTITÉ DE SÉRUM INJECTÉE	MOMENT DE L'APPARITION DES PREMIERS MOUVEMENTS	MOMENT DE LA PRODUCTION D'UNE RESPIRATION SPONTANÉE SUFFISANTE
5 cmc.	3 heures 50 minutes.	5 heures 20 minutes.
10 —	2 — 00 —	3 — 00 —
20 —	1 — 35 —	2 — 00 —

Le sérum antivenimeux neutralise donc le venin fixé sur les éléments sensibles à son action ; mais la neutralisation est lente à s'accomplir, et non plus instantanée comme dans le cas

où la toxine venimeuse est libre. Or, la fixation du venin par les éléments anatomiques est lente à s'accomplir; par conséquent, durant un certain temps, il doit subsister du venin libre en circulation dans l'organisme, et on peut prévoir que le sérum injecté neutralisant cette fraction instantanément, son action curative se révélera d'autant plus précoce qu'il aura été injecté plus tôt après le venin, car, dans ces conditions, la quantité de venin fixée sera d'autant moindre.

Une série d'expériences, dont je me bornerai à donner les résultats essentiels, confirme ces vues théoriques.

Prenant deux lapins, j'injecte dans leurs veines 2 milligrammes de venin de Cobra en solution à 1 p. 1000. Puis, un temps variable s'étant écoulé, j'injecte dans les veines de ces lapins une même quantité de sérum antivenimeux, la vie des animaux étant, bien entendu, assurée par la respiration artificielle. Je note le moment de la réapparition des premiers mouvements et le moment de la réapparition d'une respiration spontanée suffisante.

Les résultats sont groupés dans le tableau suivant, où les 8 expériences forment 4 séries distinctes : les deux expériences d'une même série étant comparables.

Expériences 544 à 551.

SÉRIE	POIDS DU LAPIN	QUANTITÉ DE		MOMENT DE L'INJECTION DU SÉRUM	MOMENT DE LA RÉAPPARITION	
		Venin en mgr.	Sérum en cmc.		des premiers mouvements.	de la respir. spontanée.
1	2.120	2	6	20 min.	4 heures.	5 heures.
	2.230	2	6	100 min.	4 heures.	5 heures.
2	1.980	2	8	15 min.	2 heures.	3 heures.
	1.950	2	8	30 min.	2 heures 1/2.	3 heures 1/2.
3	2.120	2	4,5	10 min.	moins de 3 h.	3 heures 1/2.
	2.090	2	4,5	80 min.	4 heures 1/2.	6 heures.
4	1.740	2	8	10 min.	1 heure 1/2.	2 heures 1/2.
	1.820	2	8	60 min.	3 heures 1/2.	5 heures 1/2.

Une remarque s'impose ici. Quand on injecte dans les veines d'un lapin 2 milligrammes de venin de Cobra, la respiration spontanée n'est généralement pas suspendue avant 16 minutes environ. Or, j'ai injecté dans la première expérience des deux séries 3 et 4 le sérum antivenimeux 10 minutes après le venin, donc alors que la curarisation n'était qu'amorcée, que la dyspnée n'était encore que modérée. Le sérum antivenimeux neutralise instantanément le venin libre qu'il peut atteindre : si donc nous n'avions à considérer que du venin fixé sur les éléments anatomiques et du venin libre à portée d'action du sérum, l'injection du sérum devrait avoir comme conséquence la fixation des accidents au point exact où ils se trouvent au moment de l'injection du sérum. Pourtant les choses se passent autrement : malgré l'injection de sérum pratiquée à la minute 16, la dyspnée s'aggrave, l'arrêt respiratoire se produit, l'asphyxie conduirait le lapin à la mort, si l'on ne pratiquait la respiration artificielle. Donc, il faut conclure qu'il y a lieu de considérer une troisième fraction du venin, qui n'est pas encore fixée sur les éléments sensibles, mais qui est à l'abri de l'action instantanée du sérum. S'il était permis d'énoncer une hypothèse, je dirais volontiers que les choses se passent comme si, 10 minutes après l'injection du venin, une première fraction était fixée sur les éléments sensibles, les plaques terminales motrices, comme si une seconde fraction avait traversé la paroi des capillaires pour se répandre dans les espaces tissulaires sans contracter encore d'union toxicologique avec les éléments sensibles, comme si une troisième fraction était contenue libre dans le sang circulant. J'ajouterais encore volontiers que les choses se passent comme si le sérum injecté neutralisait le venin libre circulant avec le sang, mais ne traversait la paroi capillaire qu'avec une lenteur assez grande pour permettre au venin des espaces tissulaires de contracter union avec les plaques terminales, avant que le sérum ne l'ait atteint. Mais ce sont là des hypothèses ; il faudrait en contrôler la valeur par l'expérience : ce serait probablement chose faisable, mais je ne l'ai pas fait : n'insistons donc pas.

Une autre question se poserait encore, et c'est celle-ci. Il

semble que le sérum ne neutralise le venin fixé sur les éléments sensibles qu'avec une grande lenteur : c'est ce qui paraît résulter des nombres que j'ai fournis. Mais une autre hypothèse se présente à l'esprit : peut-être le sérum ne traverse-t-il la paroi vasculaire qu'avec une extrême lenteur, et en conséquence ne peut-il détruire le venin extra-vasculaire que progressivement. L'expérience répondrait sur ce point sans doute à qui voudrait et saurait l'interroger. Je ne l'ai pas fait. Nous restons donc sur nos hypothèses : n'insistons pas.

Enfin les expériences que j'ai rapportées ne concernent qu'un sérum et qu'un venin, et même plus exactement qu'un sérum et qu'une propriété d'un venin, la propriété curarisante. Elles ne concernent qu'un animal, le lapin. Je ne les présente donc que comme renseignements ; je me garderai bien d'en tirer des conclusions générales et d'échafauder une doctrine que je prétendrais imposer pour tous les venins, pour toutes les toxines, pour tous les sérums antivenimeux et antitoxiques et à tous les animaux de la Création, y compris l'homme ! Restons dans le domaine des faits.

Et pour y revenir (il en est grand temps), je me reporterai à un détail qu'on peut lire ci-dessus (p. 308) dans les expériences de guérison sérothérapique de la curarisation cobraïque. Quand se produisent les tout premiers mouvements chez l'animal en expérience, si ces mouvements sont rigoureusement localisés en une région donnée du corps (les orteils des membres postérieurs, par exemple), toutes les autres parties étant totalement paralysées, on peut, en pinçant fortement l'une de ces parties inertes (patte antérieure, narine par exemple) provoquer des mouvements des orteils présentement mobiles. C'est là la répétition, sous une forme élégante, de l'expérience classique que Cl. Bernard fit sur la grenouille, pour démontrer que la curarisation n'intéresse que la motricité et nullement la sensibilité. L'observation maintes fois faite, que je viens de rappeler, établit qu'il en est, chez le lapin, de la cobraïsation, comme il en est, chez la grenouille, de la curarisation : le venin de Cobra supprime la motilité, mais conserve la sensibilité.

J'ai surtout rapporté ce dernier fait pour montrer quelle

mine infiniment riche représente l'étude des venins pour l'expérimentateur.

J'ai encore pu faire, à l'aide de venin de Cobra et de sérum anticobraïque d'intéressantes observations, confirmant en général, en les précisant, des données péniblement et approximativement acquises dans les observations faites sur les toxines et les antitoxines.

Le premier problème que j'examinerai est celui de la valeur de l'immunité passive, conférée par injection de sérum anticobraïque, selon la voie d'introduction du sérum (intraveineuse, sous-cutanée, intrapéritonéale, ou intramusculaire) (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 12, fasc. 1, p. 32, 1912),

Les sérums antitoxiques peuvent être injectés dans les veines, dans la cavité péritonéale, sous la peau ou dans l'épaisseur des muscles. Ces injections sont-elles équivalentes, c'est-à-dire le degré de l'immunité passive conférée par ces diverses injections est-il le même, quand la quantité du sérum antitoxique est la même? Cette question a été examinée, très sommairement d'ailleurs, dans le cas du sérum antidiphthérique par Madsen (*Handbuch de Kraus-Levaditi*, T. 2). Cet expérimentateur a montré que le sérum antidiphthérique est résorbé très lentement quand il est introduit sous la peau : un homme de 90 kilogr. reçut en injection sous-cutanée 20 centimètres cubes de sérum antidiphthérique, contenant 450 IE (unités d'immunsation) par centimètre cube, soit au total 9.000 IE; le sang retiré à divers moments de la veine médiane était examiné au point de vue de sa teneur en antitoxine : $\frac{1}{4}$ heures $\frac{3}{4}$ après l'injection, le sang contenait 0,1 IE par centimètre cube; 3 jours après, il en contenait 1,13 pour le même volume, et ce fut là le maximum; plus tard, la richesse du sang en antitoxine diminua, pour ne disparaître tout à fait que plus de 20 jours après l'injection.

J'ai repris méthodiquement la question dans le cas du sérum anticobraïque.

J'injecte au même moment soit dans la veine de l'oreille, soit

dans la cavité péritonéale, soit dans les muscles de la cuisse, soit sous la peau, la même quantité du même sérum antivenimeux. Puis, soit quelques heures, soit 24 heures plus tard, j'injecte dans les veines des divers lapins à comparer une même quantité d'une même solution de venin de Cobra, quantité plus que suffisante pour saturer l'antitoxine préalablement injectée, et je note les faits essentiels de l'envenimation.

Il est évident que la mort sera d'autant plus tardive que le degré d'immunité passive du lapin sera plus grand; on peut même déterminer approximativement la quantité d'antitoxine présente dans le sang ou les tissus, en partant de la durée de la survie de l'animal.

Expériences 552 à 585.

SÉRIE	POIDS DU LAPIN (GR.)	QUANT. DE SÉRUM INJECT. (CMC.)	VOIE D'INJECTION	MOMENT DE L'INJECTION DU VENIN APRÈS LE SÉRUM	QUANT. DE VENIN INJECTÉ (MGR.)	DÉBUT DES ACCIDENTS		ARRÊT	
						resp.	card.	resp.	card.
1	1.720	2	Veines. Peau.	4 h. 3/4	3	10	12	20	24
	1.690			5 h. 1/4	3	9	11	15	18
2	1.725	2,5	Veines. Peau. Péritoine.	5 h.	2,5	15	25	35	39
	1.900	2,5		5 h.	2,5	7	9	15	18
	2.020	2,5		6 h.	2,5	17	21	41	44
3	2.010	2	Veines. Peau. Péritoine.	4 h.	3	8	11	17	21
	2.310			4 h.	3	4	6	13	15
	2.280			5 h.	3	8	11	18	23
4	2.390	2,5	Veines. Peau. Peau.	24 h.	3	17	28	40	44
	2.300	2,5		24 h.	3	8	10	15	20
	2.820	2,5		24 h.	3	7	10	16	21
5	2.040	2,5	Veines. Peau. Péritoine.	20 h.	3	16	28	36	41
	2.430	2,5		20 h.	3	9	11	20	25
	2.125	2,5		21 h.	3	15	24	34	38
6	1.785	1,75	Veines. Muscles. Peau.	5 h.	2,5	7	13	21	25
	2.540	1,75		4 h.	2,5	9	14	23	27
	2.630	1,75		4 h.	2,5	6	10	18	21

SÉRIE	POIDS DU LAPIN (GR.)	QUANT. DE SÉRUM INJECT. (CMC.)	VOIE D'INJECTION	MOMENT DE L'INJECTION DU VENIN APRÈS LE SÉRUM	QUANT. DE VENIN INJECT. (MGR.)	DÉBUT DES ACCIDENTS		ARRÊT	
						resp.	card.	resp.	card.
7	2.280	2	Veines. Muscles. Peau.	4 h.	3	19	22	31	35
	2.190	2		4 h.	3	6	9	13	16
	2.420	2		4 h. 3/4	3	5	9	14	19
8	2.400	2	Veines. Muscles. Peau.	5 h.	3	18	26	34	38
	2.200	2		3 h. 1/2	3	5	10	14	16
	2.280	2		6 h.	3	5	7	14	17
9	2.350	2	Veines. Muscles. Peau.	24 h.	3	12	17	28	32
	2.450	2		24 h.	3	7	12	10	23
	2.000	2		24 h.	3	4	6	11	14
10	2.420	2	Veines. Muscles. Muscles. Muscles.	1 h.	3	16	24	35	40
	2.460	2		1 h.	3	6	9	15	18
	2.350	2		3 h.	3	6	9	15	18
	2.560	2		6 h.	3	5	8	14	17
11	1.950	2	Veines. Muscles. Muscles. Muscles.	5 h.	2,5	12	20	42	46
	2.140	2		4 h.	2,5	6	10	16	20
	2.210	2		8 h.	2,5	7	12	17	21
	2.340	2		21 h.	2,5	9	13	20	24

Il convient dans ce tableau de se borner à comparer entre elles les expériences d'une seule série, car si la solution de venin n'a pas varié, il n'en était pas de même du sérum anticobraïque employé.

De ces expériences, on peut tirer les conclusions suivantes :

Les injections intrapéritonéales de sérum anticobraïque sont équivalentes aux injections intraveineuses.

Les injections sous-cutanées de sérum anticobraïque sont, et de beaucoup, moins efficaces que les injections intraveineuses (au moins dans les 24 heures qui suivent l'injection). — Le lapin de la première expérience de la série 7 meurt en 35 minutes, comme s'il avait reçu 1 mgr. 5 de venin : les 2 cmc. de sérum injectés dans les veines ont donc neutralisé 1 mgr. 5 de venin. Le lapin de la troisième expérience de la même série 7 meurt en 19 minutes, comme s'il avait reçu 2 mgr. 5 de venin : les 2 centimètres cubes de sérum injectés

sous la peau n'ont donc neutralisé que 0 mgr. 5 de venin, soit le tiers de la quantité neutralisée par le sérum injecté dans les veines — Dans la série 4, où les essais ont été faits après 24 heures, il y a eu neutralisation d'environ 2 milligrammes de venin chez le lapin de la première expérience et de 1 milligramme au maximum chez le lapin de la troisième expérience : donc le sérum injecté sous la peau n'a exercé qu'une action moitié de celle qu'il eut exercée s'il avait été injecté dans les veines.

Les injections intramusculaires de sérum anticobraïque sont beaucoup moins efficaces que les injections intraveineuses; elles sont sensiblement équivalentes aux injections sous-cutanées, il y a pourtant des différences tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre.

De ces observations, on peut tirer les conclusions suivantes, applicables à la sérothérapie anticobraïque du lapin, que des expériences ou observations complémentaires permettraient éventuellement d'appliquer à toutes les sérothérapies et à l'homme. Quand la quantité de toxine à neutraliser est grande, quand la richesse du sérum en antitoxine est petite, il faut pratiquer l'injection intraveineuse du sérum et renoncer aux injections sous-cutanées et intramusculaires, et cela pour deux raisons : 1° l'absorption de l'antitoxine injectée sous la peau demande un certain temps pour s'accomplir et la neutralisation de la toxine est tardive; 2° l'absorption de l'antitoxine injectée sous la peau est seulement partielle et la neutralisation de la toxine est réduite.

Dans les expériences résumées dans le précédent tableau (p. 315 et 316), l'essai n'a jamais été fait plus de 24 heures après l'injection du sérum. On peut dès lors se demander si, à une époque plus tardive, le degré de l'immunité passive conférée par injections sous-cutanées ou intramusculaires, n'augmente pas progressivement, pour atteindre à un moment donné le degré de l'immunité passive conférée par injections intraveineuses ou intra-péritonéales. Les expériences suivantes ont été faites pour répondre à cette question. Je les résume en un tableau :

Expériences 586 à 606.

SÉRIE	POIDS DU LAPIN	QUANT. DE SÉRUM INJECT. (CMC.)	MODE D'INJECT.	QUANT. DE VENIN INJECT. (EN MGR.)	DATE DE L'INJECT. DE VENIN APRÈS SÉRUM	DÉBUT DES ACCIDENTS		ARRÊT	
						resp.	card.	resp.	card.
1	1.050	0	—	2	—	8	12	18	22
	2.380	5	veines	2	5 jours	11	15	21	25
	1.910	5	peau	2	5 —	15	2	31	36
2	2.140	0	—	3	—	6	8	12	16
	2.000	5	veines	3	6 jours	6	7	13	15
	2.320	5	muscles	3	6 —	7	9	18	21
	1.900	5	peau	3	6 —	7	9	16	20
3	1.990	0	—	2	—	9	12	19	23
	2.000	6	veines	2	4 jours	survit plus de 2 heures.			
	2.060	6	muscles	2	4 —	4	—	—	—
	2.040	6	peau	2	4 —	14	18	30	35
4	2.280	6	veines	2	6 jours	8	14	23	27
	2.140	6	muscles	2	6 —	7	11	17	21
	2.130	6	peau	2	6 —	19	30	43	48
5	2.210	0	—	2,5	—	5	7	12	16
	2.270	6	veines	2,5	7 jours	6	8	14	17
	2.230	6	muscles	2,5	7 —	5	7	13	16
	2.100	6	peau	2,5	7 —	7	11	16	21
6	2.150	6 2/3	veines	2 + 2	5 jours	42	48	59	63
	2.090	6 2/3	muscles	2 + 2	5 —	42	52	61	66
	2.000	6 2/3	peau	2 + 2	5 —	24	36	42	46

Dans les expériences de cette dernière série 6, il a été fait 2 injections de venin de 2 milligrammes chacune, la seconde étant pratiquée 38 minutes après la première. Les temps notés pour les accidents sont comptés à partir de la première injection.

Les conclusions qui ressortent de ces expériences sont très nettes.

On peut distinguer deux phases (dont la durée varie avec la quantité du sérum injecté) dans l'immunité passive : une première phase, durant laquelle l'immunité est plus grande chez l'animal ayant reçu l'injection du sérum anticobraïque dans les

veines, qu'elle ne l'est chez l'animal ayant reçu l'injection sous la peau (séries 3 et 6); — une seconde phase, durant laquelle l'immunité est au contraire plus grande chez l'animal ayant reçu ce sérum dans les veines (séries 1, 2, 4, 5). Les choses se passent comme si les tissus de la peau retenaient l'antitoxine pour l'abandonner progressivement aux liquides de l'organisme et maintenir ainsi pendant plus longtemps l'immunité passive, à un faible degré d'ailleurs.

On peut dire encore que *la méthode des injections intraveineuses est la méthode des effets puissants et des courtes durées*, tandis que *la méthode des injections sous-cutanées est la méthode des effets faibles et des longues durées*. (Il est bien entendu que les mots courtes durées et longues durées sont là pour faire image et que les injections sous-cutanées ne font pas sentir leur action infiniment plus longtemps que les injections intraveineuses).

Les résultats obtenus à la suite d'injections intramusculaires de sérum, malgré quelques irrégularités, conduisent à conclure qu'elles sont, dans cette période tardive, à peu près équivalentes aux injections intraveineuses, tant au point de vue de leur grandeur qu'au point de vue de leur durée.

Après avoir injecté dans les veines du lapin une quantité donnée de sérum anticobraïque (dans les veines, mais non pas sous la peau, non pas dans les muscles, non pas dans la cavité péritonéale, pour éviter les irrégularités qui pourraient résulter d'une absorption plus ou moins lente, d'une destruction ou d'une rétention locales, etc.), j'ai déterminé à divers moments, dans les jours suivants, *le degré d'immunité passive*, présenté par les lapins en expérience. A cet effet, j'ai procédé de la façon suivante : j'ai injecté dans les veines de ces animaux une quantité de venin assez grande pour n'être que partiellement neutralisée par l'antitoxine présente, et j'ai noté les faits essentiels de la cobraïisation. Il est clair que, plus grande est la quantité d'antitoxine présente, plus grande est la quantité de venin neutralisée par elle (il a été établi ci-dessus que la

neutralisation du venin par le sérum correspondant est un phénomène instantané); par conséquent, plus petite la quantité de venin capable de produire des accidents, plus lente l'évolution de ces accidents, plus tardive la mort. On pourrait même, si on le désirait, calculer approximativement les quantités de venin actives et en déduire facilement les quantités d'antitoxine présentes à un moment donné dans l'organisme. (*Arch. internat de physiologie*, vol. 12, fasc. 1, p. 29, 1912).

Expériences 607 à 626.

NUMÉRO D'EXPÉRIENCE	POIDS DU LAPIN (EN GR)	QUANTITÉ DE SÉRUM INJECTÉ (EN CMC.)	QUANTITÉ DE VENIN INJECTÉ (EN MGR.)	MOMENT DE L'INJECTION DU VENIN APRES L'INJECTION DU SÉRUM	DÉBUT DES ACCIDENTS		ARRÊT		QUANTITÉ APPROXIMATIVE D'ANTITOXINE PRÉS. CALCULÉE
					Resp.	Card.	Resp.	Card.	
1	1.840	0	3	—	4	7	12	16	—
2	1.700	0	3	—	4	7	13	15	—
3	2.310	0	2	—	9	14	20	24	—
4	2.020	0	2	—	9	14	19	23	—
5	2.150	0	1,5	—	14	18	27	31	—
6	2.090	0	1	—	17	24	34	38	—
7	1.890	2	3	Aussitôt.	14	17	25	30	2
8	2.000	2	3	id.	13	20	26	30	2
9	1.990	2	2	15 min.	14	19	27	32	2
10	1.760	2	3	75 —	16	20	31	33	2
11	2.200	2	3	2 jours.	8	12	22	26	1,7
12	1.975	2	3	3 —	8	10	16	21	1,1
13	1.950	2	3	5 —	4	6	11	14	0,0
14	2.000	5	*3	Aussitôt.	—	—	—	Survit	5
15	2.150	5	3	4 jours.	8	12	21	24	1,6
16	2.250	5	3	6 —	5	8	15	18	0,7
17	2.230	5	3	8 —	4	6	11	15	0,0
18	2.230	10	3	7 —	9	13	27	30	2
19	1.970	10	3	8 —	11	13	21	25	1,5
20	2.260	10	3	10 —	4	7	12	15	0,0

Le tableau ci-dessus renferme les résultats obtenus. Les nombres contenus dans la dernière colonne ont été calculés de la façon suivante. Les 6 premières expériences, dans lesquelles il n'a pas été injecté de sérum, renseignent sur l'évolution de la cobraisation pour des doses de venin (l'échantillon qui a servi à tous ces essais étant le même) com-

prises entre 1 et 3 mgr. Il est donc possible, en comparant les résultats obtenus dans une autre expérience avec ceux-là, de déterminer dans chaque cas la quantité de venin active. Dès lors, par différence avec la quantité injectée, on peut connaître la quantité neutralisée par le sérum, et comme le sérum anticobraïque employé neutralise 0 mgr. 7 de venin pour chaque centimètre cube de sérum, on peut connaître la quantité de sérum active donc présente dans l'organisme à un moment donné.

De ces expériences, on peut tirer les conclusions suivantes :

1° Le temps pendant lequel se manifeste une immunité passive anticobraïque est d'autant plus grand que la quantité de sérum antivenimeux injectée a été plus grande. — Dans ces expériences, les lapins qui ont reçu 2 centimètres cubes de sérum anticobraïque sont encore légèrement immunisés après 3 jours; ils ne le sont plus après 5 jours. Ceux qui ont reçu 5 centimètres cubes de ce sérum sont encore très faiblement immunisés après 6 jours; ils ne le sont plus après 8 jours. Ceux enfin qui ont reçu 10 centimètres cubes sont encore nettement, quoique faiblement, immunisés après 8 jours et cessent de l'être seulement après 10 jours.

2° La durée de la période d'immunisation passive n'est pas proportionnelle à la quantité de sérum injectée. — Ainsi 3 jours après l'injection de 2 centimètres cubes de sérum anticobraïque, le lapin est encore très nettement immunisé; s'il y avait proportionnalité entre la durée d'immunisation et la quantité de sérum injectée, on devrait observer une immunité équivalente 15 jours après l'injection de 10 centimètres cubes de sérum; or, 10 jours après cette injection, le lapin n'est plus immunisé. — De même, 6 jours après l'injection de 5 centimètres cubes de sérum anticobraïque, le lapin est encore faiblement immunisé; on devrait observer une immunité semblable 12 jours après l'injection de 10 centimètres cubes de sérum, s'il y avait proportionnalité; or, 10 jours après cette injection, le lapin qui a reçu 10 centimètres cubes de sérum n'est plus immunisé.

3° La diminution de l'immunité est d'autant plus rapide (on peut dire aussi la vitesse de destruction de l'antitoxine est d'autant plus grande) que la quantité de sérum présente dans l'organisme est plus grande. — Les lapins 7 et 8, qui ont dans

leur organisme 2 centimètres cubes de sérum anticobraïque meurent en 30 minutes. Le lapin 18, qui meurt en 30 minutes, contient donc la même quantité de sérum, puisque la dose de venin injectée est la même dans les deux cas. Il a donc détruit en 6 jours 8 centimètres cubes de sérum. Or le lapin 12, en 3 jours, en a à peine détruit 1 centimètre cube. — Les lapins 11, 15 et 19 meurent sensiblement dans le même temps; ils contiennent en eux la même quantité de sérum antitoxique, 1 cmc. 6 environ, donc :

Le lapin 11 a perdu	0,4 cmc.	de sérum en	2 jours,	soit	0,2 cmc.	par jour.
— 15	— 3,4	—	4	—	0,85	—
— 19	— 8,4	—	8	—	1,05	—

On peut être amené à pratiquer à plusieurs reprises des injections de sérums antitoxiques à titre thérapeutique, soit en employant le même sérum, soit en employant successivement des sérums différents (qui sont d'ailleurs toujours fournis par des chevaux dans la pratique courante de la sérothérapie).

Or, on sait que l'injection de sérum de cheval fait apparaître dans l'organisme des animaux injectés des propriétés nouvelles. C'est d'abord l'état anaphylactique, qui se révèle environ 8 jours après la première injection de sérum, et qui s'accroît, chez le lapin tout au moins, par la répétition des injections, état anaphylactique qu'on peut manifester en injectant le sérum de cheval dans les veines de l'animal (il se produit une chute de la pression artérielle, une accélération respiratoire, une diminution de la coagulabilité du sang, etc.). C'est ensuite le pouvoir précipitant qu'acquiert les humeurs de l'animal injecté vis-à-vis de la substance albumineuse qui a servi à la préparation, pouvoir précipitant qui n'apparaît qu'après 2 ou 3 injections, et qui augmente avec le nombre des injections préparatoires.

J'ai recherché comment l'animal séro-anaphylactisé se comporte au point de vue de l'immunité anticobraïque passive que lui confère l'injection intraveineuse de sérum anticobraïque.

Ne se produit-il pas, chez lui, comme une accoutumance à

l'antitoxine, capable de réduire l'efficacité de celle-ci? L'antitoxine n'est-elle pas fixée, immobilisée, englobée dans le précipité qui prend naissance chez l'animal précipitant, auquel on injecte du sérum de cheval? Ou bien le sérum anticobraïque conserve-t-il chez le lapin anaphylactisé le même pouvoir antitoxique qu'il peut manifester chez l'animal normal?

Dans une première série d'expériences, j'injecte dans les veines de deux lapins, l'un neuf, l'autre séro-anaphylactisé, une même quantité de sérum anticobraïque, puis, quelques heures plus tard, alors qu'ont disparu les accidents de la réaction d'anaphylaxie, une même quantité d'une même solution de venin de Cobra, en choisissant cette quantité telle qu'elle soit plus grande que la quantité neutralisable par le sérum injecté. Je note l'évolution de la cobraïisation. Je compare les résultats obtenus chez les deux catégories de lapins (séries 1, 2, 3, 4 du tableau suivant, p. 324).

Dans une seconde série d'expériences, complémentaire de la première, j'ai injecté, chez le lapin neuf et chez le lapin séro-anaphylactisé, d'abord du venin de Cobra, puis, quelques instants plus tard, du sérum anticobraïque (séries 5, 6 du tableau suivant, p. 324) (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 12, fasc. 1, p. 36, 1912).

Le tableau suivant (p. 324) renferme les données numériques. Il convient de ne comparer que les résultats formant une même série, parce que le sérum employé pour une même série provenait toujours d'une seule et même ampoule, tandis que les sérums employés dans deux séries différentes, provenant d'ampoules différentes, pouvaient ne pas avoir la même activité antitoxique.

La réponse à la question posée semble donc très nette. Dans les conditions adoptées dans ces expériences, l'action antitoxique du sérum anticobraïque semble très fortement diminuée chez le lapin séro-anaphylactisé.

Voilà les faits. Comment les interpréter? Deux hypothèses se présentent : ou bien la préparation anaphylactique a pour conséquence de faire apparaître dans l'organisme une antiantitoxine, capable de neutraliser au moins partiellement l'antitoxine injectée, ou de l'englober dans un précipité; — ou bien la

Expériences 627 à 643.

SÉRIE	POIDS DU LAPIN	ÉTAT DU LAPIN	DÉBUT DE LA PRÉPARATION ANAPHYLACTIQUE	NOMBRE DES INJECTIONS PRÉPARATOIRES	QUANTITÉ DE SÉRUM INJECTÉE (EN CENT. CUBES)	QUANTITÉ DE VENIN INJECTÉ (EN MGR.)	MOMENT DE L'INJECTION DU VENIN APRÈS LE SÉRUM	DÉBUT DES ACCIDENTS		ARRÊT	
								Resp.	Card.	Resp.	Card.
1	1980	neuf	—	—	2	3	5 h. 1/2	14	21	31	36
	2250	id.	—	—	2	3	1 minute	13	19	27	32
	1780	anaph.	6 sem.	2	2	3	4 h. 1/2	7	10	15	18
	1835	id.	6 sem.	3	2	3	4 h. 1/2	6	8	13	16
2	1795	neuf	—	—	2	3	4 h. 1/2	8	9	13	19
	2045	anaph.	6 sem.	3	2	3	3 h. 1/2	5	6	10	14
	2070	id.	6 sem.	3	2	3	5 h. 1/4	8	11	15	19
3	2220	neuf	—	—	2	3	6 h. 1/2	9	12	20	25
	2000	anaph.	11 jours	2	2	3	5 h. 1/2	4	6	12	16
	1740	id.	26 jours	3	2	3	4 h. 3/4	4	6	11	13
4	2120	neuf	—	—	2	3	4 h. 1/2	22	—	57	62
	2250	anaph.	14 jours	2	2	3	6 heures	11	18	32	36
5	2080	neuf	—	—	2	1	3 min.	15	20	29	33
	2000	anaph.	1 mois	3	2	1	3 min.	8	12	18	21
	2000	id.	id.	3	2	1	3 min.	5	8	15	17
6	2330	neuf	—	—	2,5	1,5	1 min.	18	19	32	37
	2620	anaph.	1 mois	2	2,5	1,5	1 min.	13	17	26	29

préparation anaphylactique a pour conséquence de sensibiliser l'animal à l'action du venin.

Si l'antitoxine injecté dans les veines du lapin anaphylactisé y est en partie détruite, il est bien évident que le lapin se montrera plus sensible à l'action du venin, quelle que soit la dose. Dans les expériences ci-dessus résumées, la dose du venin était

toujours plus que suffisante pour neutraliser l'antitoxine injectée. Augmentons la dose du sérum, ou, ce qui revient au même, diminuons la dose du venin, de façon à injecter des quantités équivalentes des deux substances. Si l'organisme détruit une partie de l'antitoxine chez l'animal anaphylactisé, le lapin devra succomber, tandis que le lapin neuf traité de même survivra. Si les lapins des deux séries se comportent de la même façon, c'est que le lapin anaphylactisé ne détruit pas l'antitoxine et ne la neutralise pas.

Expériences 644 à 661.

SÉRIE	POIDS DU LAPIN (EN MGR.)	ÉTAT DU LAPIN	DÉBUT DE LA PRÉPARATION ANAPHYLACTIQUE	QUANTITÉ DE SÉRUM ANTICOBRAIQUE INJECTÉE (EN CC.)	QUANTITÉ DE VENIN DE COBRA INJECTÉE (EN MGR.)	MOMENT DE L'INJECTION DU VENIN APRÈS LE SÉRUM	ARRÊT DE LA RESPIRATION
1	2.050	neuf	—	3,5	3	2 h. 1/2	75 minutes
	2.130	id.	—	4	3	2 h. 1/2	plus de 2 h.
	2.090	id.	—	4,5	3	2 h. 1/2	survit
	2.280	anaph.	28 jours	3,5	3	2 h. 1/2	55 minutes.
	2.200	id.	id.	4	3	2 h. 1/2	2 heures.
	2.075	id.	id.	4,5	3	2 h. 1/2	survit
2	2.340	neuf	—	4	3,5	3 h.	60 minutes.
	2.100	id.	—	4,5	3,5	3 h.	2 h. 20
	1.990	id.	—	5	3,5	3 h.	mort dans la nuit
	1.980	anaph.	35 jours	4	3,5	3 h.	42 minutes.
	2.120	id.	id.	4,5	3,5	3 h.	1 h. 30
	2.210	id.	id.	5	3,5	3 h.	survit
3	2.120	neuf	—	4,5	4	2 h.	54 minutes.
	2.200	id.	—	5	4	2 h.	80 minutes.
	1.950	id.	—	5,5	4	2 h.	survit
	2.150	anaph.	42 jours	4,5	4	2 h.	38 minutes.
	2.090	id.	id.	5	4	2 h.	56 minutes.
	2.300	id.	id.	5,5	4	2 h.	survit

J'ai anaphylactisé des lapins en pratiquant chez eux à 3 reprises et à 8 jours d'intervalle, des injections sous-cutanées de 5 centimètres cubes de sérum de cheval normal, et j'ai fait les essais 8 jours au moins après la dernière injection préparatoire. J'injecte simultanément dans les veines de lapins neufs et dans les veines de lapins anaphylactisés une même quantité de sérum anticobraïque : les lapins neufs ne manifestent

aucun accident; les lapins anaphylactisés présentent les accidents aigus de la réaction générale d'anaphylaxie. J'attends que ces accidents aient disparu, et j'injecte dans les veines des divers lapins une même quantité d'une même solution de venin de Cobra à 1 p. 1000 dans l'eau salée.

Par exception, je n'ai pas pris dans ces expériences de graphiques respiratoire et circulatoire, me contentant de noter aussi exactement que possible le moment de l'arrêt de la respiration, ce qui se fait sans trop de difficulté, les dernières respirations, atténuées du côté du diaphragme étant au contraire amplifiées du côté de la face.

On ne comparera que les expériences d'une même série, parce que seules elles ont été faites le même jour et avec un même sérum, mélange de 3 ampoules chaque fois (Voir tableau p. 325).

Ces résultats sont très clairs. Chaque fois que la quantité de sérum anticobraïque est insuffisante pour empêcher la mort du lapin neuf, le lapin anaphylactisé meurt plus vite que le lapin neuf correspondant. Mais, dès que la quantité du sérum anticobraïque injectée permet au lapin neuf de survivre, la même dose suffit à assurer la survie du lapin anaphylactisé (même, dans la 6^e expérience de la série 2, le lapin anaphylactisé a survécu alors que le lapin neuf correspondant est mort dans la nuit). On n'est donc pas autorisé à supposer que le lapin anaphylactisé détruit ou neutralise une partie de l'antitoxine injectée. Par conséquent, le lapin anaphylactisé est plus sensible à l'action du venin que le lapin neuf.

Or, j'ai noté précédemment (p. 210) que l'injection préalable de venin de *Crotalus adamanteus* dans les veines du lapin sensibilise cet animal au venin de Cobra, et j'ai montré que cette sensibilisation ne doit pas être considérée comme établissant la présence d'une substance curarisante dans ce venin, mais bien comme établissant la production d'une modification par ce venin de la perméabilité des vaisseaux sanguins au venin de Cobra : ce venin arrivant dès lors plus vite, chez le lapin intoxiqué par le venin de *Crotalus adamanteus* que chez le lapin neuf, au contact des éléments anatomiques sensibles à son action, l'évolution de la paralysie est accélérée.

N'est-on pas en présence d'un fait du même ordre? L'injection du sérum de cheval chez les anaphylactisés ne perméabilise-t-elle pas la paroi vasculaire au venin de Cobra, lui permettant d'agir plus rapidement et de provoquer une mort précoce?

Pour résoudre cette question, j'ai injecté dans les veines de lapins neufs et de lapins anaphylactisés du sérum de cheval (en général du sérum normal, une fois du sérum antidiphthérique), puis, quelque temps après, du venin de Cobra, et j'ai noté les phénomènes essentiels de la cobraïisation, à l'aide des graphiques respiratoires et circulatoires. J'ai toujours constaté une accélération de la cobraïisation chez les lapins anaphylactisés.

Expériences 662 à 674.

SÉRIE	POIDS DU LAPIN	ÉTAT DU LAPIN	NOMBRE DES INJECTIONS PRÉPARATOIRES	DÉBUT DE LA PRÉPARATION ANAPHYLACTIQUE	QUANTITÉ ET NATURE DU SÉRUM INJECTÉ (EN CMC.)	INTERVALLE ENTRE LES INJECTIONS DE SÉRUM ET DE VENIN (EN MIN)	QUANTITÉ DE VENIN INJECTÉE (EN MGR.)	DÉBUT DES ACCIDENTS		ARRÊT	
								Resp.	Card.	Resp.	Card.
1	2.310	Neuf.	—	—	5 S. normal	10	2	8	14	20	24
	2.410	Anaph.	3	1 mois	id.	10	2	—	10	16	20
2	1.810	Neuf.	—	—	id.	15	2	6	10	17	22
	1.820	Anaph.	3	4 mois	id.	15	2	—	9	16	18
3	1.775	Neuf.	—	—	id.	6	2	—	10	18	21
	2.120	Anaph.	3	5 sem.	id.	6	2	—	4	7	8
4	2.480	Neuf.	—	—	5 S. antidiph.	10	2	9	15	21	25
	2.185	Anaph.	1	1 mois	id.	10	2	—	7	14	18
	2.020	id.	4	6 sem.	id.	10	2	3	5	7	9
5	2.020	Neuf.	—	—	5 S. normal	30	2	9	14	19	23
	2.180	Anaph.	2	18 jours	id.	30	2	—	12	17	20
	2.070	id.	3	24 —	id.	30	2	—	8	13	16
	2.180	id.	4	1 mois	id.	45	2	—	5	8	11

Cette sensibilité exagérée à l'action du venin de Cobra n'est d'ailleurs pas due au simple fait de leur anaphylaxie, mais bien à l'action exercée sur l'animal anaphylactisé par l'injection intraveineuse de sérum, précédant l'injection du venin. En effet, les lapins anaphylactisés ne sont pas plus sensibles à

l'action curarisante du venin que les lapins neufs, en l'absence de toute injection préalable, capable de provoquer la réaction générale d'anaphylaxie : c'est ce qu'établissent nettement les expériences résumées dans le tableau suivant :

Expériences 675 à 680.

SÉRIE	POIDS DU LAPIN	ÉTAT DU LAPIN	NOMBRE DES INJECTIONS PRÉPARATOIRES	DÉBUT DE LA PRÉPARATION ANAPHYLACTIQUE	QUANTITÉ DE VENIN INJECTÉ (EN MCG)	DÉBUT DES ACCIDENTS		ARRÊT	
						Resp.	Card.	Resp.	Card.
1	2.200	neuf	—	—	2	—	13	20	24
	2.350	anaph.	5	36 jours	2	—	12	21	24
2	2.050	neuf	—	—	2,5	—	10	17	20
	2.100	anaph.	5	43 jours	2,5	—	11	17	20
3	2.300	neuf	—	—	3,5	6	8	13	16
	2.250	anaph.	5	51 jours	3,5	7	8	14	16

Nous retrouvons ici une conclusion déjà énoncée (p. 213) : *il se produit une perméabilisation des parois vasculaires dans la réaction anaphylactique.*

Une remarque s'impose ici. La perméabilisation des parois vasculaires est un des phénomènes de la réaction d'anaphylaxie. Or, le venin de Cobra, légèrement protéotoxique pour le lapin neuf, provoque une réaction protéotoxique très intense chez le lapin anaphylactisé; on devrait par conséquent prévoir qu'il perméabilisera lui aussi la paroi vasculaire des lapins anaphylactisés, et que de ce fait, il tuera plus vite par curarisation le lapin anaphylactisé que le lapin neuf. Cette prévision n'est pas justifiée par l'expérience, ainsi qu'il résulte de l'examen du tableau précédent. Par conséquent, une conclusion s'impose, et c'est la suivante : toute substance capable de provoquer une réaction anaphylactique reconnaissable chez le lapin à la dépression, à l'accélération respiratoire, etc. n'est pas apte à perméabiliser les parois vasculaires : le sérum de cheval les perméabilise, le venin de Cobra ne les perméabilise pas.

Et nous nous en féliciterons — s'il est permis de le faire en pareille matière — car cela nous a permis de reconnaître ci-dessus (p. 263, l'absence d'une phase anaphylactique précédant l'immunité anticobraïque, et c'est un des arguments fondamentaux sur lesquels se base la distinction très absolue de l'anaphylaxie et de l'immunité.

Nous avons déjà montré, à plusieurs reprises dans ce chapitre, que les venins et les sérums antivenimeux permettent de résoudre très rigoureusement et parfois très élégamment divers problèmes, dont la solution est moins précise et moins brillante quand on prend comme objets d'études les toxines microbiennes et les sérums correspondants.

En voici un nouvel exemple, se rapportant à la question de la *régénération d'une toxine unie à l'antitoxine correspondante*.

Dans les mélanges toxicologiquement neutres de toxines et d'antitoxines (ou de venins et de sérums antivenimeux), la toxine (ou le venin) subsiste-t-elle, incapable de manifester son action en raison de la présence d'antitoxine, ou bien la toxine est-elle définitivement détruite par l'antitoxine ?

Ce problème s'est imposé depuis longtemps à l'attention des expérimentateurs. *Calmette* a cru pouvoir en proposer une solution — la non-destruction définitive du venin par le sérum antivenimeux — en s'appuyant sur ce fait que le mélange neutre redevient toxique quand on le chauffe à 68° ; nous avons noté ci-dessus (p. 297) que ces expériences contiennent des erreurs de faits qui leur enlèvent toute valeur. *C.-J. Martin et Cherry* ont repris ces expériences, mais en employant aux lieu et place du venin de Cobra du venin de Serpent-tigre, tout en conservant le sérum anticobraïque : nous avons fait remarquer ci-dessus (p. 297) que ces expériences étaient sans valeur pour la solution du problème posé, parce que le venin de Serpent-tigre n'est pas modifié par l'antitoxine du sérum anticobraïque.

Wassermann a pu démontrer, écrivent *Kolle et Hetsch (La Bactériologie expérimentale, 2^e édition française, 1911, p. 110)*, que la combinaison toxine-antitoxine peut être dissociée dans le corps de l'animal, comme dans l'éprouvette de l'expérimentateur. Cette dissociation se produit, par exemple, lorsqu'on modifie les conditions dans lesquelles se produit la résorption, de manière à empêcher que le sérum antitoxique ne soit résorbé, tandis que la toxine passera dans les humeurs, et ira se fixer sur les cellules. Ces expériences ont montré en même temps que la toxine ne perd pas ses propriétés en entrant en combinaison avec l'antitoxine, puisqu'elle peut récupérer son activité toxique, dès que cette combinaison est dissociée et que l'action neutralisante de l'antitoxine n'est plus en jeu. »

Morgenroth (Berl. klin. Woch., déc. 1905, p. 1550), dans une série d'expériences trop complexes pour être exposées ici, démontre de façon très nette qu'il est possible de régénérer au moins l'un des éléments du venin de Cobra, l'hémolysine, c'est-à-dire celui qui possède la propriété d'hémolyser les globules rouges, en traitant par l'acide chlorhydrique dilué, le mélange neutre de venin de Cobra et de sérum anticobraïque. La démonstration semble irréprochable, mais on se rendrait compte, en lisant le mémoire de *Morgenroth*, qu'elle est extrêmement pénible, infiniment lourde : elle n'a rien de latin.

A cette démonstration, on pourra avantageusement, me semble-t-il, substituer la suivante, qui a sur elle le double avantage de la simplicité et de l'élégance (*C. R. Soc. de biologie*, 4 Juillet 1914).

Je rappellerai les faits suivants :

Le venin de Cascavel (*Crotalus terrificus*) est un venin coagulant *in vivo* et *in vitro* : injecté dans les veines du lapin, à la dose de 1 milligramme, il provoque instantanément la mort par thrombose généralisée; ajouté en quantité minime à une liqueur fibrinogénée non spontanément coagulable (plasma citraté ou oxalaté, solution chlorurée sodique de fibrinogène, etc.), il en détermine en quelques minutes la coagulation fibrineuse.

Le sérum anticrotalique, ajouté en quantité convenable au venin de Cascavel, le neutralise rigoureusement, faisant perdre à la liqueur toxique, avec toutes ses propriétés toxiques, son action coagulante sur les liqueurs fibrinogénées.

Je prépare une solution de venin de Cascavel à 1 p. 1000 dans l'eau salée: je dilue au dixième le sérum anticrotalique, en mélangeant 1 volume du sérum et 9 volumes d'eau salée. Un mélange formé de 6 centimètres cubes de la solution de venin et de 6 centimètres cubes de sérum anticrotalique dilué au dixième fait coaguler le plasma citraté de lapin (plasma surnageant du sang de lapin additionné de 5 p. 1000 de citrate de soude au moment de la prise, soit plasma de sang de lapin citraté à 5 p. 1000). Un mélange formé de 6 centimètres cubes de la solution de venin et de 6 cmc. $\frac{3}{4}$ de sérum anticrotalique dilué au dixième ne fait pas coaguler ce plasma citraté. Donc 6 cmc. $\frac{3}{4}$ de sérum dilué au dixième neutralisent l'action coagulante de 6 centimètres cubes de la solution de venin.

Le sérum anticrotalique a-t-il irrémédiablement détruit le venin, ou l'a-t-il simplement supprimé fonctionnellement?

Dans 3 tubes à essais, versons 2 centimètres cubes de plasma citraté; n'ajoutons rien dans le premier, ajoutons dans le second 4 centimètres cubes d'eau distillée; ajoutons-en 8 centimètres cubes dans le troisième; puis versons dans chacun de ces tubes 1 centimètre cube du mélange de venin de Cascavel

et de sérum anticrotalique, qui s'est tout à l'heure montré inactif sur le plasma citraté (6 centimètres cubes de venin à 1 p. 1000 et 6 cmc. $\frac{3}{4}$ de sérum anticrotalique dilué au dixième). Il ne se produit pas de coagulation, même après 24 heures dans le premier tube, contenant le plasma non dilué; il se produit au contraire une coagulation massive, en moins d'une heure, dans le second et dans le troisième tubes, contenant le plasma dilué d'eau distillée. Donc dans les liqueurs fortement diluées d'eau distillée, le mélange neutre venin-sérum antivenimeux est redevenu actif; donc le venin, ou tout au moins un peu de venin a été régénéré aux dépens du complexe venin-sérum antivenimeux en présence d'eau distillée.

L'expérience ne donne de tels résultats que si on utilise des mélanges de venin et de sérum antivenimeux ne contenant qu'un faible excès de sérum; si le mélange renferme un notable excès de sérum (6 centimètres cubes de la solution de venin et 8 centimètres cubes de sérum anticrotalique dilué au dixième, par exemple), la dilution faite avec de l'eau distillée ne régénère pas de venin.

La dilution doit être faite avec de l'eau distillée. Quand on dilue avec de l'eau salée à 1 p. 100, on ne régénère pas de venin, même si la quantité de sérum employée est juste suffisante pour neutraliser le venin dans les liqueurs non diluées. L'addition d'acide chlorhydrique dilué aux liqueurs neutres ne fait pas réapparaître la propriété coagulante, comme elle fait réapparaître la propriété hémolytique du venin de Cobra dans les essais de Morgenroth.

Expérience 681.

La carotide d'un lapin est préparée pour la prise de sang; je fais arriver ce sang dans un vase contenant 5 centimètres cubes d'une solution de citrate de soude à 5 p. 100, jusqu'à ce que le volume total du sang extrait et de la liqueur citratée soit 50 centimètres cubes. Je répète la préparation avec un second lapin. Les sangs citratés sont abandonnés au repos dans des éprouvettes de verre: après 24 heures, les globules se sont déposés; je décante les plasmas citratés que je mélange (environ 30 à 35 centimètres cubes).

Je prépare une solution de venin de Cascavel à 1 p. 1000 dans l'eau salée à 1 pour 100.

Je prépare enfin du sérum anticrotalique dilué au dixième, en mélangeant 1 volume de sérum anticrotalique et 9 volumes d'eau salée à 1 p. 100.

Je prépare les mélanges suivants :

α)	5 cmc. venin à 1 p. 1.000	+ 5 cmc. sérum anticrotalique à 1/10.			
β)	5	—	+ 6	—	—
γ)	5	—	+ 7	—	—
δ)	5	—	+ 8	—	—

A 1 centimètre cube de plasma citraté, j'ajoute 1/2 centimètre cube de chaque mélange, et j'abandonne au repos, à la température du laboratoire. Le mélange formé à l'aide de la liqueur α coagule en bloc; les autres ne coagulent pas. Donc 5 centimètres cubes de la solution de venin ne sont pas neutralisés par 5 centimètres cubes de sérum au dixième; mais ils le sont par 6 centimètres cubes.

Je prépare alors les mélanges :

a)	2 cmc de plasma citraté			+ 1 cmc de liqueur β
b)	2	—	+ 8 cmc d'eau distillée	
c)	2	—	+ 8 — d'eau distillée	+ 1 — de liqueur β
d)	2	—	+ 8 — d'eau salée	
e)	2	—	+ 8 — d'eau salée	+ 1 — de liqueur β
f)	2	—	+ 1 — de HCl 4 p. 1000	
g)	2	—	+ 1 — de HCl 4 p. 1000	+ 1 — de liqueur β
h)	2	—	+ 8 — d'eau distillée	+ 1 — de liqueur γ
i)	2	—	+ 8 — d'eau salée	+ 1 — de liqueur γ

De tous ces mélanges un seul coagule, le mélange c. Et cette expérience justifie toutes les propositions énoncées : et que la dilution par l'eau distillée décompose le complexe venin-antivenin, et que la dilution avec de l'eau salée ou l'acidification de la liqueur n'y parviennent pas, et que la dilution par l'eau distillée n'est efficace que si le complexe venin-antivenin ne renferme pas un excès notable d'antivenin.

L'expérience plusieurs fois répétée avec quelques légères variantes a toujours donné les mêmes résultats.

Donc le sérum anticrotalique ne détruit pas le venin de *Crotalus terrificus* qu'il a neutralisé; il le masque tout simplement; il le supprime fonctionnellement, mais non pas matériellement.

CHAPITRE XVII

L'HOLOPROTÉOTOXIE

SOMMAIRE. — A la lisière de la théorie. Protéotoxies et variété de symptomatologie. Holoprotéotoxie ou entière intoxication protéique. A quels caractères on reconnaîtra qu'un élément symptomatologique est protéotoxique ou ne l'est pas. Une première liste des traits de l'holoprotéotoxie. La propriété curarisante du venin de Cobra n'est pas protéotoxique.

Nouveau moyen de reconnaître si un élément symptomatologique est protéotoxique. De la salivation scorpionique. L'hypertension scorpionique est-elle protéotoxique : conflit entre l'hypotension et l'hypertension. L'hypertension produite par injection intraveineuse de venin de Cascavel et de sang défibriné de poule ; l'hypertension dans quelques réactions anaphylactiques. La cardio-modération, pour les mêmes raisons que l'hypertension, est un fait protéotoxique. Une liste supplémentaire des traits d'holoprotéotoxie. Protéotoxies frustes.

Je me suis rigoureusement abstenu d'imaginer et de développer des théories, dont la vanité est l'évidence même ; je me suis borné à présenter des faits, à les décrire, à les mesurer autant que possible, à les grouper. Je ne m'écarterai pas de cette règle et le présent chapitre ne sera théorique qu'en apparence.

Je transcrirai tout d'abord le mémoire sur l'Holoprotéotoxie, tel que je l'écrivis en 1912 et tel qu'il a paru dans le livre jubilaire de Ch. Richet, me bornant à le compléter très légèrement sur quelques points pour éclairer et préciser plus encore les groupements de faits qu'il m'a paru légitime de réaliser.

« On a signalé depuis longtemps l'existence de *substances protéiques toxiques* pour les animaux. On sait, par exemple, que les injections de protéoses (peptone de Witte) pratiquées à dose convenable dans les veines du chien, déterminent des accidents divers, parmi lesquels on a plus particulièrement noté la chute de la pression artérielle, l'incoagulabilité du sang et un état général semi-comateux. On sait, de vieille date également, que les macérations de tissus (thymus, rein, intestin, etc.), et on a reconnu plus récemment que les venins de diverses espèces de serpents produisent des accidents de même nature, quand ils sont, comme les protéoses, injectés dans les veines du chien. On peut grouper ces phénomènes sous le nom général d'*intoxications protéiques* ou de *protéotoxies*, parce qu'ils sont engendrés par l'injection intraveineuse de liqueurs protéiques, et parce qu'ils sont dûs à l'action des substances protéiques de ces liqueurs.

« Des faits équivalents s'observent chez le lapin. Sans doute, l'injection intraveineuse de peptone de Witte ne provoque chez lui aucun accident; mais les macérations d'organes en peuvent déterminer, qui sont, selon l'organe choisi, légers ou graves; mais les venins de serpents en engendrent, qui sont à peu près toujours très accentués. On note, chez le lapin, plus particulièrement une chute de pression artérielle, une accélération respiratoire, tantôt à peine indiquée, tantôt très nette, tantôt colossale, etc.

« Parmi ces *manifestations des protéotoxies*, il en est de *constantes*: telle est la chute de la pression carotidienne; mais il en est qui ne se présentent que dans certains cas; telle est l'accélération respiratoire.

« D'une façon générale, on peut dire que l'injection intraveineuse de chaque protéine toxique engendre un ensemble de symptômes qui lui sont propres et qui permettent bien souvent de reconnaître la nature de la protéine injectée. Convient-il donc de décrire autant d'intoxications qu'il existe de protéines toxiques? Ne vaudrait-il pas mieux, comme le font les cliniciens, pour les maladies qu'ils étudient, décrire *une protéotoxie typique, une holoprotéotoxie ou entière intoxication protéique,*

intoxication schématique comportant tous les symptômes qu'on peut observer dans les cas réels, et considérer les diverses protéotoxies comme des manifestations plus ou moins frustes de cette entière intoxication ?

« Ce sont les éléments essentiels de l'holoprotéotoxie que je me propose de reconnaître et de noter, en me limitant, d'une façon générale au cas du lapin. Le problème est difficile à résoudre, non pas qu'il soit impossible de reconnaître les divers éléments de la symptomatologie protéotoxique, mais parce qu'il ne semble pas possible de distinguer dans les accidents observés ceux qui relèvent des protéines et, ceux qui relèvent de substances toxiques d'une autre catégorie, accompagnant les premières dans les liqueurs très complexes soumises à l'analyse.

« Quand on injecte dans les veines du lapin une solution faiblement alcaline d'une nucléoprotéide, purifiée autant que possible, on provoque une chute de pression artérielle, une très faible accélération respiratoire et une diminution de coagulabilité du sang (ou une coagulation intravasculaire quand la dose injectée est grande) et on peut légitimement attribuer ces divers phénomènes à l'intoxication protéique, puisque la protéine injectée a été purifiée au moins partiellement.

« Quand on injecte dans les veines du lapin 2 à 3 milligrammes de venin de *Crotalus adamanteus* dissous dans 2 à 3 centimètres cubes d'eau salée à 1 p. 100, on provoque une chute de pression artérielle et une diminution de coagulabilité du sang, comme ci-dessus ; mais on provoque aussi une polypnée intense (le rythme respiratoire passant de 60 à 240 par exemple), et on peut se demander si cette polypnée n'est que l'exagération de l'accélération respiratoire précédemment notée, ou bien si elle est un phénomène très spécial : la polypnée relève-t-elle de l'intoxication protéique ou d'une intoxication concomitante ?

« Quand on injecte du venin de *Vipera Russellii* (Daboïa) sous la peau du lapin, on y engendre, selon la concentration de sa solution, une infiltration œdémateuse assez stable, ou des

nécroses plus ou moins graves : ces infiltrations et ces nécroses sont-elles des faits d'intoxication protéique, ou des faits d'intoxication concomitante ?

« Quand on injecte dans les veines du lapin 2 milligrammes de venin de Cobra, on provoque une très faible chute de pression, une très légère accélération respiratoire, une diminution très nette de la coagulabilité du sang, tous faits d'intoxication protéique ; mais on provoque ensuite la paralysie type curare : cette paralysie est-elle, elle aussi, un fait d'intoxication protéique ?

« Ces quelques faits suffisent à établir que la question n'a pas été posée avec assez de précision. Je vais l'aborder indirectement par une autre voie.

« Quand on injecte sous la peau, dans les muscles, dans le péritoine, dans la masse cérébrale, ou dans les veines d'un lapin neuf du sérum de cheval, on ne produit aucun accident immédiat ou tardif, local ou général. Quand on injecte du sérum de cheval chez un lapin qui a reçu une ou plusieurs fois (la préparation ayant débuté au moins 8 jours auparavant) des injections de ce même sérum, on note des accidents divers et de gravité différente selon la voie de pénétration du sérum : le lapin anaphylactisé par le sérum de cheval est devenu sensible à l'action toxique de ce sérum, qui était inoffensif pour le lapin neuf. Injecté dans les veines du lapin anaphylactisé, le sérum de cheval provoque une chute de la pression carotidienne, une accélération respiratoire pouvant aller jusqu'à la polypnée, une exagération colossale du péristaltisme intestinal, une diminution de la coagulabilité du sang, etc. Injecté sous la peau, il provoque des lésions locales plus ou moins graves, selon le degré de préparation de l'animal.

« Or, on peut démontrer, en isolant les diverses protéines du sérum de cheval, et en les injectant dissoutes dans l'eau salée aux lapins anaphylactisés, que ce sont elles qui confèrent au sérum sa toxicité : il s'agit donc là d'une protéotoxie, et on retrouve en effet, à côté de phénomènes nouveaux, divers symptômes, qu'on a déjà reconnus comme appartenant aux protéotoxies les plus diverses, chute de pression, diminution de la coagulabilité du sang, par exemple.

« Toutes ces réactions protéotoxiques ne se manifestent pas d'emblée chez le lapin préparé : sa sensibilité à l'action protéotoxique du sérum de cheval croît progressivement avec la durée de la préparation, et avec la répétition des injections. C'est ainsi que, 8 jours après une injection unique de sérum de cheval sous la peau d'un lapin, on ne détermine, par une injection intraveineuse de sérum, qu'une chute modérée et de courte durée de la pression carotidienne, pas d'accélération respiratoire, pas d'exagération du péristaltisme intestinal, etc. Ces phénomènes complémentaires ne succèdent à l'injection intraveineuse du sérum que plus tard et ne sont nets que si l'injection préparatoire a été renouvelée entre temps.

« Dès lors, on peut faire apparaître par injections sous-cutanées répétées de sérum de cheval, chez le lapin, un état d'anaphylaxie, manifestable par un ensemble de réactions, qui représentent des réactions protéotoxiques, puisqu'on doit les attribuer aux protéines du sérum injecté. Et c'est ainsi qu'il est possible d'établir une relation remarquable entre les réactions anaphylactiques et les réactions protéotoxiques.

« On considérera donc comme réactions protéotoxiques chez le lapin, parce que ce sont les réactions anaphylactiques :

1° *La chute de pression artérielle*, qui suit l'injection intraveineuse de sérum de cheval. Cette chute de pression se produit souvent moins d'une minute après l'injection ; elle est brusque ; elle est en général nettement marquée ; elle persiste plus ou moins longtemps (de 5 minutes à 1/2 heure et plus) ; elle disparaît lentement et progressivement.

2° *L'accélération respiratoire*. — Cette accélération se manifeste le plus souvent 1 ou 2 minutes après l'injection ; elle persiste quelques minutes, tantôt nette, mais peu marquée, tantôt énorme, le lapin présentant alors une très belle polypnée (rythme de 250 à 300 respirations par minute).

3° *L'exagération du péristaltisme intestinal*. — Les mouvements des anses intestinales sont parfois assez forts pour soulever la paroi abdominale et se révéler ainsi directement. Dans tous les cas, ils provoquent une expulsion précipitée de nombreux bols fécaux.

4° *La diminution de la coagulabilité du sang.* — Cette diminution est révélée à l'expérimentateur par la facilité avec laquelle il peut prendre des graphiques de pression carotidienne très prolongés, sans avoir à lutter contre les coagulations dans la canule à pression. Elle peut se manifester par l'examen du sang retiré de la carotide par ponction et abandonné dans un vase : ce sang coagule seulement en 30 minutes et plus, alors que le sang normal coagule, dans les mêmes conditions, en 8 à 10 minutes.

5° *La cachexie protéotoxique.* — A la suite de l'injection intraveineuse de sérum de cheval dans les veines du lapin anaphylactisé, on voit, après quelques jours, se produire un amaigrissement considérable et se développer un état d'affaiblissement progressif, qui conduit peu à peu l'animal à la mort, sans accidents aigus.

6° *Les lésions locales.* — L'injection sous-cutanée de sérum de cheval chez le lapin fortement anaphylactisé détermine des infiltrations, des dégénérescences caséuses, des nécroses, dont la guérison est lente et pénible, dont la gravité augmente avec le degré de préparation du lapin.

« On pourrait sans peine allonger la liste, mais il faut savoir se borner. Voilà donc un ensemble plus complet que celui qui s'était révélé dans les études d'intoxications par les nucléoprotéides et par les venins de serpents. Pour ne parler que de ces dernières, la chute de pression, très nette quand le venin est du venin de *Vipera aspis*, de *Crotalus adamanteus*, etc., est à peine visible quand il est du venin de *Naja tripudians* ou de *Naja bungarus*. L'accélération respiratoire, très manifeste quand on injecte du venin de *Crotalus adamanteus* est très faible avec le venin de *Naja tripudians*, et le plus souvent nulle avec le venin de *Lachesis lanceolatus*. L'exagération du péristaltisme intestinal ne s'observe qu'exceptionnellement dans les intoxications par venins de serpents. La diminution de la coagulabilité du sang est manifeste avec les venins de *Naja tripudians* et de *Crotalus adamanteus*; elle est masquée par les coagulations intravasculaires avec les venins de *Lachesis lanceolatus*, de *Vipera Russellii*, etc. On a

signalé la cachexie à la suite de l'injection de venins, et plus particulièrement à la suite de l'injection du venin de *Bungarus cœruleus* à dose non mortelle, mais c'est à titre exceptionnel. Enfin on connaît les lésions locales produites par les morsures des serpents venimeux.

« On retrouve ainsi les divers faits d'intoxication protéique dans les envenimations ; mais on ne les retrouve pas groupés en un faisceau, comme dans le cas de la réaction protéotoxique d'anaphylaxie, et on n'en saurait saisir la signification qu'à la lumière de ces études d'anaphylaxie : chacune des envenimations spéciales est une protéotoxie fruste.

« Assurément, rien ne prouve que la réaction d'anaphylaxie comprend tous les symptômes de l'intoxication protéique, et qu'elle n'est pas elle-même une protéotoxie fruste : mais son étude a permis, comme il vient d'être établi, de compléter dans une certaine mesure la description de l'entière intoxication protéique, de l'holoprotéotoxie.

« Le rapprochement qui a été fait entre les protéotoxies et les envenimations pourra peut-être aider à découvrir de nouveaux symptômes ; peut-être certaines envenimations comportent-elles des manifestations nouvelles, protéotoxiques comme les précédentes ? Voici, par exemple, les venins de *Naja tripudians*, de *Naja bungarus*, de *Bungarus cœruleus*, etc., qui possèdent des propriétés curarisantes très caractéristiques, si caractéristiques qu'en dehors de conditions expérimentales exceptionnelles, ce sont les seules qui se manifestent à l'observateur superficiel.

« Ces propriétés curarisantes ne rentrent-elles pas dans le cadre de l'holoprotéotoxie, auquel cas, ou bien il serait possible de les retrouver au moins indiquées dans la réaction de séro-anaphylaxie, si celle-ci représente vraiment l'entière intoxication protéique, ou bien on ne les y reconnaîtrait pas, et la réaction de séro-anaphylaxie serait, elle aussi, une réaction fruste de protéotoxie.

« C'est un caractère général des réactions protéotoxiques de s'exagérer par la répétition des injections. Le sérum de cheval injecté dans les veines du lapin neuf ne produit pas d'accidents ;

injecté dans les veines du lapin qui a reçu 8 jours auparavant sous la peau une injection du même sérum, il provoque un fléchissement faible et peu durable de la pression artérielle; injecté dans les veines du lapin qui a reçu 15 et 8 jours auparavant une injection sous-cutanée de sérum, il provoque une chute importante de la pression carotidienne; injecté dans les veines du lapin qui a reçu 5 à 6 fois, à 8 jours d'intervalle, des injections de sérum de cheval, il provoque la mort presque foudroyante par chute brusque de la pression au voisinage de zéro. On peut de même reconnaître l'exagération des phénomènes respiratoires, à mesure qu'avance la préparation anaphylactique : simple accélération à peine reconnaissable quinze jours après une injection unique, accélération visible sans le secours d'aucun appareil après deux injections préparatoires, polypnée intense après trois ou quatre injections espacées de 8 jours. Enfin, pour s'en tenir à ces quelques exemples, la première injection sous-cutanée de sérum de cheval se résorbe très rapidement et sans laisser de traces; la seconde, faite 8 jours après la première, se comporte de même; la troisième engendre de l'œdème pour quelques jours, mais disparaît sans laisser de traces; la quatrième détermine des infiltrations caséuses, suivies d'éliminations lentes de tissus; les suivantes, toujours espacées de 8 jours, produisent des nécroses et des gangrènes graves et étendues.

« Ces observations, qu'il serait facile d'étendre et de multiplier, permettent de dissocier ce qui, dans une envenimation, relève de la protéotoxie et ce qui relève d'une intoxication spécifique.

« Si on injecte sous la peau du lapin 2 centimètres cubes d'une solution à 1 p. 1000 de venin de Cobra dans l'eau salée à 1 p. 100, soit $\frac{1}{3}$ de milligramme de substance active, on ne tue généralement pas le lapin : l'injection est parfaitement résorbée au bout de 24 heures, de 48 heures au maximum. Si on renouvelle cette injection, de 4 jours en 4 jours, on constate, après la quatrième ou la cinquième injection, que, très manifestement, la résorption ne se fait qu'avec une assez grande lenteur, et, après les injections suivantes, que des lésions locales

graves, ayant les plus grandes analogies macroscopiques avec les lésions locales d'anaphylaxie, se développent au point d'injection. Si, chez des lapins ainsi préparés par un nombre quelconque d'injections de venin de Cobra, on injecte 2 milligrammes de ce venin dans les veines, on note une accentuation très manifeste des phénomènes protéotoxiques de la cobraïisation : chute primitive de la pression, accélération respiratoire, etc. Bref, tant au point de vue de accidents locaux qu'au point de vue des accidents généraux, les lapins sont franchement sensibilisés par la préparation à laquelle on les a soumis.

« Mais, par contre, à aucun moment, il n'est possible de reconnaître la plus petite sensibilisation à l'action curarisante du venin : chez les lapins qui ont reçu une, deux ou même trois injections sous-cutanées, aux doses et dans les conditions indiquées, la mort se produit rigoureusement au même moment que chez les lapins neufs à la suite de l'injection intraveineuse de 2 milligrammes de venin de Cobra ; chez les lapins qui ont reçu cinq injections ou plus, la mort se produit plus tardivement que chez les lapins neufs. — Donc on peut constater ici — c'est-à-dire au point de vue des accidents curariques — des phénomènes d'immunisation et non pas des phénomènes d'anaphylaxie.

« Voici donc qui va séparer nettement deux groupes d'accidents : les uns s'accroissent, les autres s'atténuent dans le cours d'une même préparation ; les premiers sont les accidents protéotoxiques, les seconds sont les accidents spécifiques de l'empoisonnement.

« Assurément il ne faut pas faire dire trop aux mots employés. On ne saurait prétendre que les accidents de curarisation spécifique de la cobraïisation ne sont pas dus à une protéine comme les accidents protéotoxiques ; on ne saurait même prétendre qu'il ne s'agit pas d'une seule et même protéine à fonctions multiples. Mais on entend par ces expressions, accidents protéotoxiques et accidents spécifiques, différencier deux modes d'évolution de la sensibilité des animaux sous l'influence de la préparation d'anaphylaxie-immunité : acci-

dents protéotoxiques, c'est-à-dire accidents qui s'aggravent — au moins pendant un certain temps — dans le cours de la préparation, comme s'aggravent dans le cours de la préparation les accidents dus aux protéines des liqueurs et des tissus de l'organisme ; — accidents spécifiques, c'est-à-dire accidents qui s'atténuent dans le cours de la préparation. »

Après cet exposé théorique, qui nous a amené à faire un groupement en deux catégories des accidents observés dans les envenimations, peut-être sera-t-il bon de revenir à l'examen de faits précis.

Nous avons ci-devant étudié les envenimations simples et les envenimations mixtes : toutes nous sont apparues comme des intoxications protéiques, quelques-unes ont révélé des actions supplémentaires.

Nous avons reconnu, en étudiant le venin de *Crotalus adamanteus*, la production d'une dépression progressive, se manifestant tardivement et conduisant à la mort — quand la dose de venin injectée dans les veines égale ou dépasse 4 milligrammes pour un lapin de 2 kilogr. Nous avons considéré cette dépression comme une manifestation protéotoxique, nous appuyant sur ce fait qu'on la peut produire avec ses caractères chez le lapin séro-anaphylactisé, quand on injecte le sérum dans les veines en quantité assez considérable et en fractionnant l'injection. Nous arriverons à la même conclusion en tenant compte du fait exposé ci-dessous, qui établit l'exagération de la sensibilité des lapins anaphylactisés à l'action dépressive tardive du venin de *Crotalus adamanteus*.

Nous avons indiqué tout à l'heure (p. 341), pourquoi, dans l'intoxication cobraïque, nous considérons la curarisation qu'elle comporte comme ne faisant pas partie de la symptomatologie protéotoxique (la puissance curarisante du venin n'étant pas plus grande chez les lapins anaphylactisés que chez les lapins neufs).

A la raison que nous avons ainsi fournie, nous en pouvons ajouter une autre, et c'est que cette propriété curarisante est

strictement limitée à certains venins, fournis par des serpents d'espèces zoologiques voisines, tandis que les propriétés protéotoxiques se peuvent observer dans des intoxications diverses provoquées par des substances d'origines très différentes, telles que les solutions de nucléoprotéides, les macérations d'organes, les venins les plus divers.

Or, dans certaines circonstances, il est difficile de mettre en évidence le caractère protéotoxique d'une manifestation toxique — nous allons en donner quelques exemples. — Il peut donc être utile, parfois tout au moins, de rechercher si telle manifestation qu'on étudie se rencontre ou ne se rencontre pas dans des intoxications diverses : protéotoxies, anaphylaxies sérique ou venimeuse, envenimations diverses.

Nous avons considéré la propriété que possède le venin de Daboïa de déterminer des coagulations intravasculaires, comme protéotoxique, parce que nous la retrouvons avec tous ses caractères (y compris la propriété d'accélérer *in vitro* la coagulation des plasmas oxalaté ou citaté, traités par les sels solubles de chaux) quand on expérimente avec les nucléoprotéides de diverses origines, ou avec les extraits d'organes. — Nous avons considéré, au contraire, la propriété que possèdent les venins de *Lachesis lanceolatus* et de *Crotalus terrificus* de faire coaguler le sang dans les vaisseaux comme spécifique et non comme protéotoxique, parce que nous ne la retrouvons avec ses caractères thrombine que dans ces venins américains, parce que nous ne l'observons jamais dans les autres venins fournis par des espèces zoologiquement éloignées, non plus que dans les protéines toxiques, qu'il s'agisse d'essais faits sur l'animal neuf ou sur l'animal anaphylactisé.

Nous n'aurions pas pu mettre en évidence ces caractères soit protéotoxiques, soit non-protéotoxiques de la propriété coagulante de ces divers venins, en pratiquant chez les lapins la préparation d'anaphylaxie, car l'injection d'une protéine toxique chez l'anaphylactisé (et tous les venins sont protéines toxiques) fait apparaître dans le sang une antithrombine qui s'opposerait à la manifestation d'une exagération de sensibilité à l'action coagulante du venin, quand il est injecté dans les vaisseaux.

Pour bien préciser ces notions et ces méthodes, nous allons examiner la signification de deux faits que nous avons signalés dans l'intoxication scorpionique, la production de salive en surabondance et l'hypertension artérielle.

Quand on injecte dans les veines du lapin un extrait de queues de Scorpions, il se produit une salivation extrêmement abondante : l'animal déglutit fréquemment et l'excès de salive coule entre ses lèvres. La sécrétion salivaire de l'intoxication scorpionique est-elle augmentée chez les lapins anaphylactisés? C'est très difficile à reconnaître en raison des conditions dans lesquelles on opère et qui ne permettent pas de recueillir la salive pour en connaître la quantité sécrétée et la durée de l'hypersécrétion. La méthode basée sur l'aggravation des troubles protéotoxiques chez les animaux anaphylactisés n'est pas applicable dans ce cas.

Mais si l'on veut bien noter que l'hypersécrétion salivaire ne s'observe que dans l'intoxication scorpionique, et qu'elle ne s'est jamais manifestée dans les intoxications protéotoxiques, ni dans les réactions anaphylactiques, ni dans les envenimations les plus diverses, on aura quelques raisons d'admettre que cette action remarquable du venin de Scorpion doit être considérée comme spécifique et non pas comme protéotoxique.

Quand on injecte dans les veines du lapin un extrait de queues de Scorpions, il se produit une hypertension assez considérable et assez durable : nous en avons donné des exemples ci-dessus (p. 199). Cette hypertension est-elle d'origine protéotoxique ou d'origine spécifique, en donnant aux mots protéotoxique et spécifique le sens qui a été proposé ci-dessus? Essayons d'anaphylactiser des lapins, en leur injectant sous la peau des extraits de queues de Scorpions à dose non mortelle; puis injectons comparativement chez de tels lapins et chez des lapins neufs, dans les veines, la même quantité d'un même extrait de queues de Scorpions. La pression artérielle est-elle augmentée plus et plus longtemps chez l'anaphylactisé qu'elle ne l'est chez le non-anaphylactisé?

Expériences 682 à 684.

J'ai anaphylactisé des lapins par 4 injections sous-cutanées de venin

de Scorpion (extrait correspondant à 1/2 poche à venin par injection), faites de 5 jours en 5 jours. Une semaine au moins après la dernière injection préparatoire, les lapins sont soumis à l'essai d'intoxication scorpionique.

Le tableau suivant renferme les résultats de ces recherches, faites sur lapins anaphylactisés et sur lapins neufs. On ne comparera que les deux expériences d'une série, parce que l'extrait injecté a varié d'une série à l'autre.

TEMPS	1 ^{re} SÉRIE 1 POCHE A VENIN (EN MM.)		2 ^e SÉRIE 1/2 POCHE A VENIN (EN MM.)		3 ^e SÉRIE 1/2 POCHE A VENIN (EN MM.)	
	Neuf.	Anaph.	Neuf.	Anaph.	Neuf.	Anaph.
Au début.	102	101	111	96	101	87
1/2 minute.	112	108	143	99	109	79
1 —	134	120	138	112	113	81
2 —	141	112	139	107	113	75
3 —	140	109	123	102	112	59
4 —	138	106	122	99	101	52
5 —	132	104	121	98	100	45
6 —	118	101	119	92	99	43
8 —	127	100	114	86	100	37
10 —	113	100	112	88	100	46
12 —	—	—	112	89	102	49
15 —	—	—	111	90	101	56
18 —	—	—	110	92	—	—
AUGM. MAXIMA (EN MM.)	38	19	32	16	12	0
DURÉE D'HYPERTENSION (EN MIN.)	Plus de 10	5	8 à 12	5	3	0

Comme on le constate aisément non seulement l'hypertension n'a pas été exagérée par la préparation d'anaphylaxie, mais, tout au contraire, elle a été atténuée en grandeur et en durée. C'est qu'en effet le venin de Scorpion possède deux propriétés antagonistes, qu'on peut manifester par des artifices expérimentaux, qu'il est inutile d'exposer ici (Voir *Arch. internat. de physiologie*, vol. 13, fasc. 4, p. 395 et suivantes, 1913), une action hypotensive et une action hypertensive : chez l'animal neuf, la seconde prédomine; chez l'animal anaphylactisé, elle est masquée ou atténuée par l'exagération prédominante de l'hypertension. La méthode n'est donc pas applicable ici pour révéler la nature et la signification de l'hypertension.

Nous nous demanderons alors si on n'observe pas de faits d'hypertension (et de cardio-modération concomitante, pouvons-nous ajouter, puisque ces deux faits se présentent dans l'intoxication scorpionique) dans quelques autres intoxications venimeuses ou protéiques, ou dans quelques réactions d'anaphylaxie. Pour ne pas surcharger inutilement l'exposé, nous ne nous occuperons que de l'hypertension; disons simplement qu'on pourrait répéter les mêmes conclusions, basées sur des expériences parallèles, en ce qui concerne la cardio-modération.

Injecté dans les veines du lapin, le venin de Cascavel (*Crotalus terrificus*) détermine une chute brusque très précoce de la pression artérielle, presque immédiatement suivie d'une ascension de la pression, qui dépasse sa valeur primitive pour baisser ensuite de nouveau. Ces faits s'observent, que la dose

Expériences 685 à 689.

Le tableau suivant résume 5 expériences, dans lesquelles il n'y a pas eu de coagulation intravasculaire.

POIDS DU LAPIN	2.235	2.430	2.250	2.300	2.125
VENIN INJECTÉ	1/2 mgr.	3/4 mgr.	1 mgr.	1 mgr. 1/4	1 mgr. 1/2
Au début.	122 mm.	126 mm.	123 mm.	122 mm.	116 mm.
10 secondes.	103 —	115 —	114 —	123 —	107 —
20 —	82 —	80 —	86 —	116 —	66 —
30 —	97 —	124 —	87 —	80 —	52 —
40 —	99 —	129 —	138 —	93 —	91 —
1 minute	105 —	126 —	152 —	148 —	136 —
1 — 1/2.	87 —	108 —	149 —	124 —	76 —
2 —	71 —	93 —	135 —	73 —	85 —
2 — 1/2.	70 —	88 —	110 —	49 —	49 —
3 —	71 —	84 —	103 —	49 —	46 —
4 —	76 —	82 —	94 —	48 —	45 —
5 —	82 —	83 —	94 —	52 —	47 —
6 —	85 —	85 —	86 —	51 —	45 —
8 —	87 —	88 —	90 —	49 —	52 —
Début de la dépression	10 sec.	10 sec.	10 sec.	10 sec.	10 sec.
Fin —	25 sec.	25 sec.	20 sec.	30 sec.	30 sec.
Grandeur —	40 mm.	46 mm.	37 mm.	42 mm.	64 mm.
Début de l'hypert. . .	25 sec.	30 sec.	25 sec.	30 sec.	30 sec.
Fin —	60 sec.	45 sec.	60 sec.	60 sec.	60 sec.
Grandeur —	23 mm.	49 mm.	66 mm.	68 mm.	84 mm.

du venin injecté soit suffisante, ou soit insuffisante pour produire des coagulations intravasculaires. (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 13, fasc. 4, p. 402, 1913).

Expériences 690 à 692.

Le tableau suivant résume 3 expériences, dans lesquelles il y a eu coagulation intravasculaire avec mort très rapide. Toutefois l'hypertension est encore très nette.

POIDS DU LAPIN	2.300	1.900	1.950
VENIN INJECTÉ	1 1/2 mgr.	1 3/4 mgr.	2 mgr.
Au début	106 mm.	78 mm.	105 mm.
10 secondes	106 —	78 —	100 —
20 —	106 —	72 —	66 —
30 —	83 —	61 —	135 —
40 —	55 —	142 —	105 —
1 minute.	127 —	108 —	67 —
1 — 1/2.	62 —	46 —	88 —
2 —	47 —	25 —	59 —
2 — 1/2.	44 —	0 —	45 —
3 —	31 —	0 —	33 —
4 —	0 —	0 —	0 —

En examinant les courbes de pression très nombreuses que je possède, obtenues chez des lapins neufs, à la suite de l'injection de divers venins, je n'ai pas, en général, retrouvé de faits équivalents. Notamment les venins de Cobra, d'Hamadryas et de Krait ne manifestent aucun effet semblable. Peut-être pourrait-on parfois en retrouver de faibles indices dans les courbes d'intoxication par les venins de *Crotalus adamanteus* et de *Vipera Russellii*; mais le fait n'est pas constant, et quand il se produit, il est à peine marqué. Dans la seule intoxication par le venin de *Lachesis lanceolatus*, j'en ai reconnu l'existence nettement, au moins dans 2 expériences.

Expériences 693 et 694.

Un lapin de 1.500 grammes reçoit dans la veine de l'oreille 1 milligramme de venin de *Lachesis lanceolatus*; un lapin de 2.000 grammes reçoit dans la même veine 1/2 milligramme du même venin.

TEMPS	LAPIN 1.500 GR. 1 MGR. VENIN	LAP. 2.600 GR. 1/2 MGR. VENIN
Au début.	92 mm.	103 mm.
10 secondes.	92 —	89 —
20 —	78 —	80 —
30 —	63 —	53 —
40 —	49 —	96 —
1 minute.	68 —	65 —
2 —	65 —	33 —
3 —	56 —	27 —
4 —	39 —	22 —
5 —	26 —	16 —

Il y a donc ici encore une légère hypertension temporaire, coupant la dépression consécutive à l'injection intraveineuse du venin ; et le rapprochement avec les faits-ci-devant signalés s'impose d'autant plus qu'il se produit ici, comme ci-devant, un important ralentissement cardiaque, qui, s'il n'était compensé, aurait pour conséquence une chute de pression.

Enfin j'ai retrouvé très nettement et très constamment le même phénomène dans l'intoxication du lapin par des injections intraveineuses de sérum de poule ou de sang défibriné de poule.

Expériences 695 à 698.

POIDS DU LAPIN	2.150	1.980	2.210	2.180
SANG DE POULE INJECTÉ	5 cc.	10 cc.	5 cc.	5 cc.
Au début.	102 mm.	117 mm.	93 mm.	93 —
10 secondes.	83 —	105 —	93 —	88 —
20 —	78 —	112 —	81 —	83 —
30 —	82 —	135 —	94 —	100 —
40 —	101 —	123 —	107 —	120 —
1 minute.	78 —	81 —	88 —	83 —
2 —	77 —	84 —	87 —	74 —
3 —	76 —	83 —	86 —	78 —
4 —	77 —	82 —	85 —	82 —
5 —	76 —	83 —	84 —	83 —
Début de la dépression. Grandeur —	10 sec. 24 mm.	10 sec. 12 mm.	20 sec. 12 mm.	10 sec. 10 mm.
Début de l'hypertension Grandeur —	30 sec. 23 mm.	20 sec. 30 mm.	30 sec. 26 mm.	30 sec. 37 mm.

Des poules ont été saignées par section du cou : le sang a été défibriné par battage. L'injection du sang défibriné de poule a été faite dans la veine marginale de l'oreille de lapins (voir tableau, p. 348).

Cette variété des agents capables de produire cette hypertension temporaire autorise à ranger ce phénomène dans le cadre de l'holoprotéotoxie.

Pour appuyer cette conclusion, j'ai recherché s'il ne serait pas possible de faire apparaître l'hypertension, au moins une hypertension modérée et de courte durée, dans le tableau des intoxications venimeuses, qui ne le comprend pas régulièrement, en pratiquant l'injection du venin, non plus chez un lapin neuf, mais chez un lapin anaphylactisé par injections sous-cutanées de ce même venin ?

L'expérience faite avec le venin de *Crotalus adamanteus* a répondu très nettement aux prévisions. Injecté dans les veines de lapins neufs, ce venin provoque une dépression régulière sans hypertension transitoire. Injecté dans les veines de lapins préparés par injections sous-cutanées du même venin, répétées 5 ou 6 fois à 8 jours d'intervalle, il provoque une dépression moins grande, interrompue quelque temps par une hypertension passagère.

Expériences 699 à 714.

Le tableau suivant renferme les résultats d'expériences dans lesquelles des injections intraveineuses de quantités croissantes de venin de *Crotalus adamanteus* ont été pratiquées soit chez des lapins neufs, soit chez des lapins anaphylactisés par injections sous-cutanées de ce venin.

ÉTAT DU LAPIN	N		A		N		A		N		A		N		A		N		A	
	1/2	1/2	3/4	3/4	1	1	1 1/2	1 1/2	2	2	3	3	4	4	5	5				
Au début	93	103	108	96	103	92	121	96	95	101	110	103	92	116	121	103				
10 secondes . . .	85	102	94	96	82	92	114	94	91	73	108	69	87	114	121	81				
20 —	82	90	88	82	73	78	111	73	72	72	78	50	60	80	100	82				
30 —	79	91	84	94	69	97	106	84	60	89	73	85	55	80	89	116				
40 —	78	93	70	104	65	116	100	89	55	90	57	84	46	88	71	111				
1 minute	75	97	66	90	56	91	87	100	41	92	47	86	38	92	63	113				
2 —	67	93	64	85	53	86	84	102	38	54	46	66	37	97	47	112				
3 —	68	86	66	86	57	70	80	89	42	58	42	57	32	67	28	93				
4 —	68	84	66	86	60	67	75	83	43	63	37	55	28	66	20	85				
5 —	67	82	68	88	61	71	74	80	48	64	32	58	28	67	17	86				

La démonstration est très nette : pour tous les lapins anaphylactisés, il y a un arrêt dans la chute de pression environ 30 secondes après l'injection, cet arrêt ne s'observant jamais chez les lapins neufs. Du reste, l'expression arrêt dans la chute de pression n'est pas parfaite, car, non seulement la pression cesse de fléchir, mais encore elle remonte, au moins quelque peu, et si, en général, elle ne retrouve pas sa valeur d'avant l'injection, elle y revient et la dépasse dans quelques cas.

On remarquera encore que, 5 minutes après l'injection, la pression est plus élevée pour les lapins anaphylactisés que pour les lapins neufs ayant reçu la même quantité de venin. La cause en est vraisemblablement dans une immunité partielle, développée chez le lapin par les injections préparatoires. De sorte qu'on se trouverait ici en présence d'un nouveau cas d'anaphylaxie-immunité, l'anaphylaxie étant révélée par l'hypertension temporaire, l'immunité par la moindre chute de la pression. Je présente cette proposition sous forme un peu dubitative, car la dépression moindre pourrait être la conséquence de l'action antagoniste de l'effet hypertenseur prolongé sur la dépression; mais cette réserve n'a pas une très grande valeur, car nous avons constaté ci-devant (p. 252) que des lapins traités comme ceux-ci étaient immunisés contre l'action dépressive mortelle du venin de *Crotalus adamanteus*.

Il est inutile de multiplier les exemples. Je me bornerai à noter que parfois, exceptionnellement du reste, l'injection intraveineuse de 2 milligrammes de venin de Cobra dans les veines du lapin anaphylactisé provoque une légère hypertension temporaire qui interrompt le cours de la dépression, très marquée, comme on sait, chez les anaphylactisés.

De tous ces faits, on pourra conclure que l'hypertension si remarquable de l'intoxication scorpionique est un fait protéotoxique, et que cette hypertension est un des éléments de l'holoprotéotoxie.

Peut-être certains auront-ils quelque répugnance à juxtaposer dans le tableau d'holoprotéotoxie une hypotension et une hypertension. En ces questions scientifiques, la répugnance doit disparaître. Qu'on se rappelle d'ailleurs que le venin de Cascavel, le venin de Daboïa, etc., sont, selon la dose injectée et les conditions de l'injection, coagulants ou anticoagulants, manifestant ainsi deux actions qui se traduisent à nos yeux par deux phénomènes opposés. En attendant qu'il soit en mesure de fixer le mécanisme de ces faits d'hypertension et

d'hypotension et de déterminer, parmi les éléments histologiques, ceux qui engendrent l'hypotension et ceux qui engendrent l'hypertension sous l'influence des venins, l'expérimentateur se bornera à noter les conditions de la production de l'une et de l'autre modification de la pression.

Je n'ai pas hésité à m'arrêter à l'étude d'une question, qui est, somme toute, une question de détail, parce qu'elle m'a fourni une occasion de montrer comment on peut évoluer avec une certaine aisance au milieu de difficultés incontestables, au milieu d'apparentes contradictions expérimentales.

— Nous avons considéré la *cardio-modération*, qui se produit en même temps de l'hypertension, ou à peu près en même temps que l'hypertension, et nous en avons étudié le mécanisme (p. 208). Est-elle un fait d'intoxication protéique, et, à ce titre, doit-elle faire partie du tableau de l'holoprotéotoxie?

Nous répondrons affirmativement, en nous fondant sur ce que cette cardio-modération est provoquée par les agents nettement différents que sont le venin de Scorpion, le venin de Cascavel, le sang défibriné de poule, et sur ce que nous la faisons apparaître dans la symptomatologie de l'intoxication par les venins de *Crotalus adamanteus* et de *Daboïa*, quand nous opérons sur des lapins anaphylactisés. (*Arch. internat. de physiologie*, vol. 13, fasc. 4, p: 464, 1913).

Expériences 715 à 719.

Dans les veines de 5 lapins sont injectées des quantités de venin de Cascavel de 1/2 à 1 mgr. 1/2.

Le tableau suivant indique les variations du rythme cardiaque provoquées par ces injections.

VENIN INJECTÉ	1/2 mgr.	3/4 mgr.	1 mgr.	1 mgr. 1/4	1 mgr. 1/2
Au début.	250	220	230	220	230
20 secondes	190	150	120	220	120
40 —	115	60	45	160	90
1 minute	45	60	45	80	90
1 — 1/2	45	60	45	60	90
2 —	45	60	45	72	180
2 — 1/2	250	180	180	220	230
3 —	250	220	230	220	230

Expériences 720 à 725.

J'injecte dans les veines de 6 lapins, 5 centimètres cubes de sang défilé de poule.

Voici les résultats, en ce qui concerne la cardio-modération.

SANG DE POULE INJECTÉ	5 cc.	5 cc.	10 cc.	10 cc.	5 cc.	5 cc.
Au début.	220	210	220	210	220	200
10 secondes.	100	80	120	210	140	160
20 —	100	80	120	96	60	60
30 —	140	120	160	80	60	60
40 —	180	160	220	180	120	60
1 minute.	220	210	220	210	220	60
2 —	220	210	220	210	220	200
3 —	220	210	220	210	220	200

Expériences 726 à 728.

Trois lapins ont été anaphylactisés par 6 injections sous-cutanées de 1 milligramme de venin de *Crotalus adamanteus* faites à 8 jours d'intervalle. Ils reçoivent respectivement dans la veine de l'oreille soit 2, soit 5, soit 6 milligrammes de venin.

Voici les conséquences cardio-modératrices de ces injections :

QUANTITÉ DE VENIN INJECTÉ	2 mgr.	5 mgr.	6 mgr.
Au début.	240	210	220
1/2 minute	180	60	96
1 —	160	60	88
1 — 1/2.	140	110	72
2 —	66	110	60
3 —	96	72	64
4 —	96	72	64
5 —	96	120	64
6 —	120	180	64
8 —	240	210	72
10 —	240	210	64
12 —	240	210	92

Expériences 729 à 731.

Trois lapins ont été anaphylactisés par injections sous-cutanées 6 fois répétées de venin de *Daboia*, à raison de 1/2 milligramme par injection, les injections étant faites à 8 jours d'intervalle. Ces lapins reçoivent alors en injection intraveineuse, les deux premiers 2 milligrammes, le troisième 1 milligramme de venin de *Daboia*, dissous dans 2 centimètres cubes, ou 1 centimètre cube d'eau salée à 1 p. 100.

Le premier lapin présente du ralentissement cardiaque de 1/2 minute à 2 minutes après l'injection (minimum 60); le second de 1/2 minute à 2 minutes également (minimum 90); le troisième présente une courte crise de ralentissement (rythme, 60) se présentant à la 3^e minute après l'injection et durant 1/2 minute.

Trois lapins ont été anaphylactisés par injections sous-cutanées, 6 fois répétées de venin de Cobra, à raison de 1/5 de milligramme par injection, les injections étant faites à 8 jours d'intervalle. Ces lapins reçoivent en injection intraveineuse 1 milligramme de venin de Cobra dissous dans 1 centimètre cube d'eau salée à 1 p. 100.

Le premier présente du ralentissement cardiaque de 3 à 5 minutes après l'injection (minimum, 64); le second de 2 à 3 minutes (minimum, 90); le troisième de 4 à 6 minutes (minimum, 72).

Il convient de remarquer que si la cardio-modération ne manque généralement pas quand on injecte du venin de *Crotalus adamanteus* dans les veines du lapin anaphylactisé, elle est au contraire rare quand on injecte du venin de Cobra : les 3 cas que je viens de citer ont été recueillis parmi de très nombreuses expériences ne présentant pas de cardio-modération.

— Je me bornerai à rappeler que ci-devant (p. 210) j'ai montré qu'on peut considérer comme fait protéotoxique la *perméabilisation des vaisseaux sanguins*, que provoque l'injection intraveineuse de venin de *Crotalus adamanteus* chez le lapin neuf et de sérum de cheval chez le lapin anaphylactisé.

A la liste des éléments d'holoprotéotoxie que j'ai donnée ci-dessus (p. 337), il est en conséquence possible d'ajouter les suivants :

7° *L'hypertension*. — Elle peut se produire seule, masquant, grâce à sa prédominance durable, l'hypotension ; ou bien, elle peut se produire pendant quelques instants, en cours d'hypotension.

8° *La cardio-modération*. — Elle est généralement de courte durée, mais considérable le plus souvent ; elle apparaît en même temps, ou à peu près, que l'hypertension ; elle se termine d'ordinaire avant elle.

9° *La perméabilisation des parois vasculaires*. — Elle est vraisemblablement la cause des œdèmes qui se produisent aux points d'injections sous-cutanées des protéines toxiques, et de la lymphogénèse abondante succédant à l'injection de ces protéines.

10° *La lymphogénèse*, dont nous avons noté l'existence dans les expériences d'anaphylaxie (p. 98).

Et la liste n'est certainement pas complète.

En vérité, les diverses intoxication protéiques, telles que nous pouvons les réaliser, chez l'animal normal, par l'injection de protéines toxiques ou de venins, et, chez l'animal anaphylactisé, par l'injection de liqueurs albumineuses toxiques ou non toxiques pour l'animal neuf, sont toujours des protéotoxies frustes. Leur symptomatologie diffère profondément selon la nature de la substance injectée et selon l'état normal ou anaphylactique de l'animal, selon le degré d'anaphylaxie, selon que l'anaphylaxie est pure ou compliquée d'immunité.

Aussi les intoxications protéiques représentent-elles les tableaux les plus variés et les plus changeants. Leur étude en est rendue singulièrement délicate et difficile, si aucun guide ne vient assurer la marche en avant dans ce labyrinthe aux voies entrecroisées.

Je me suis appliqué, en cette longue série de recherches, à trouver ce guide et je crois avoir démontré que je l'ai découvert tel qu'il soit capable de conduire et d'éclairer l'expérimentateur.

Peut-être prétendra-t-on qu'il eut été bon de ne pas décrire avec autant de détails que je l'ai fait les particularités des diverses intoxications protéiques et qu'un exposé d'ensemble tel que celui qui vient d'être fait au commencement de ce chapitre eût suffi. Je ne saurais admettre cette opinion. Dans les études scientifiques, la première place appartient aux faits : eux seuls ont une valeur réelle ; les conceptions théoriques et les groupements doctrinaux sont fragiles et transitoires ; il faut les mettre au second plan. Et puis, grâce à ces études spéciales des diverses protéotoxies, nous avons pu faire connaître bien des faits, qui serviront utilement dans la pratique physiologique expérimentale, qu'ils enrichissent notablement.

POUR CONCLURE

Il y a quelques années, un jeune médecin, qui se tenait fort au courant de ce qui se publie sur les grandes questions physiologiques et pathologiques, m'écrivait : « Mais qu'est-ce donc que l'anaphylaxie? » Parmi les publications parues sur l'anaphylaxie, — et il y en a plus de 1.200, qui ont eu les honneurs des *Jahresberichte* — aucune ne lui avait apporté de clarté suffisante pour lui permettre de s'orienter au milieu de travaux parfois discordants, souvent tendancieux, presque toujours imprécis, faisant généralement autant de place, sinon plus de place, aux conceptions théoriques qu'aux recherches expérimentales.

Je n'ai point la sotte vanité de croire que mon livre apporte la réponse décisive et définitive à la question posée : « Mais qu'est-ce donc que l'anaphylaxie? » Peut-être mon jeune correspondant y trouvera-t-il pourtant au moins les premiers mots de cette réponse, et surtout l'indication des voies et moyens qui permettront, on peut l'espérer, de la formuler quelque jour.

Je me suis borné dans ce livre à étudier diverses manifestations de l'anaphylaxie, à les rapprocher d'autres faits déjà connus, pour que l'expérimentateur puisse trouver dans les comparaisons qui résultent de ce rapprochement, des guides pour le faire progresser dans ses recherches; à les multiplier aussi et à les étendre, pour indiquer certains rapports existant entre cette remarquable modification organique qu'est l'ana-

phylaxie et telle autre modification organique non moins importante qu'est l'immunité.

Je me suis appliqué par dessus tout à faire pénétrer dans l'étude de l'anaphylaxie et de l'immunité des méthodes nouvelles plus délicates, plus minutieuses, plus nuancées, plus précises aussi que celles qu'on a généralement adoptées, — et un esprit nouveau, l'esprit physiologique aussi pur que possible, fait de scepticisme à l'égard des théories et de foi dans la méthode expérimentale convenablement et judicieusement maniée.

Certains, admirateurs passionnés des théories et des théoriciens, me reprocheront sans doute amèrement de n'avoir pas fait aux unes et aux autres la part large qu'ils méritent à leur avis. J'ai exprimé nettement, en ma préface, mon sentiment et mes convictions sur les théories et sur les théoriciens. On me rendra cette justice, j'imagine, d'avoir rigoureusement conformé mon exposé à mes principes. Et si, exceptionnellement, j'ai abordé l'examen et la discussion de quelque théorie, c'était pour justifier ces principes, en montrant le peu de valeur des conceptions *a priori*.

Certains, amoureux de bibliographie et d'érudition, me reprocheront sans doute sévèrement de n'avoir pas longuement cité les auteurs et analysé copieusement les travaux traitant d'anaphylaxie, car, pour eux, la science se confond avec la compilation, un travail étant à leurs yeux d'autant plus brillant qu'il est plus abondamment pourvu de citations et de comptes-rendus, se heurtant les uns les autres : un vieux proverbe ne dit-il pas que du choc des idées jaillit la lumière ! A ceux-là, je répondrai que depuis trop longtemps j'ai pris nettement position contre la bibliographie anarchique et l'érudition chaotique, que je m'en suis trop bien trouvé et que j'ai recueilli trop d'approbations parmi les hommes à l'esprit clair, pour songer à changer présentement d'attitude.

Certains enfin, au nom même des principes que j'ai développés en ma préface, me reprocheront sans doute véhémentement d'avoir passé sous silence, systématiquement — comme l'eut fait pour des expériences contraires à sa théorie, quelque

théoricien, de ceux que j'ai vigoureusement flagellés —, d'avoir passé sous silence des centaines et des centaines d'observations et d'expériences faites sur l'anaphylaxie du cobaye. A ceux-là, je répondrai que je n'aurais pas manqué d'enregistrer ces faits, si j'avais eu l'intention d'exposer l'ensemble des recherches poursuivies sur l'anaphylaxie, et même de leur donner en mon exposé la part prépondérante, puisqu'elles sont de beaucoup les plus nombreuses. Mais mon ouvrage n'est pas une mise au point de nos connaissances actuelles en anaphylaxie — et nul, parmi ceux qui l'auront lu, même superficiellement, ne saurait le prétendre; — c'est un exemple de recherche expérimentale que je me suis proposé de présenter aux jeunes, et j'ai tenu à leur indiquer comment, ayant limité son sujet, on ne doit pas s'en écarter, et comment, poursuivant un exposé ou une démonstration, on doit en éloigner sans faiblesse tous les hors-d'œuvre et tous les à-côté.

Durant l'été 1891, j'étais au laboratoire de Kühne à Heidelberg. Un jour que nous parlions d'un mémoire scientifique, qui venait de paraître, et auquel j'adressais le reproche de renfermer trop de faits inutiles à l'exposé présenté par l'auteur, trop de considérations accessoires et qui n'étaient pas nécessaires pour aboutir aux conclusions, l'éminent physiologiste me dit à peu près ceci : « Vous exagérez en vous les défauts des savants latins : quand vous poursuivez une démonstration, vous ne retenez des faits observés que ceux qui vous sont nécessaires, et des opinions d'autrui que celles dont vous pouvez tirer profit; vous sacrifiez sans merci tout le reste; et je reconnais que cela donne à votre œuvre de la clarté et de l'unité; mais vous êtes incomplet. Nous autres Allemands, nous exposons dans nos mémoires nos recherches, telles que nous les avons faites, observations essentielles ou accessoires, résultats heureux et utiles ou expériences sans conclusion possible; nous rappelons les opinions des auteurs, de tous les auteurs dans leur variété et dans leur multiplicité : nous n'oublions rien. Sans doute, nos mémoires sont parfois, peut-être souvent, obscurs et complexes; mais au moins sommes-nous complets! »

Et je mesurai là toute la distance qui séparait le professeur germanique du jeune assistant français que j'étais. Les années ont passé depuis lors; bien des choses ont changé; mais j'espère qu'on voudra bien me rendre cette justice que je suis demeuré invariablement latin. L'œuvre que je vais signer est une œuvre latine.

MAURICE ARTHUS

NOTES, MÉMOIRES, ARTICLES DIVERS PUBLIÉS
PAR MAURICE ARTHUS,
SUR LES QUESTIONS TRAITÉES DANS CET OUVRAGE

Dans les chapitres de ce livre, je n'ai pas noté toutes les expériences (j'en ai fait environ 2.500) que j'ai faites pour résoudre les questions que je m'étais posées. On en pourra trouver de supplémentaires dans mes diverses publications dont voici la liste :

1. Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin (*C. R. Soc. biol.*, 1903, p. 817).
2. Lésions cutanées produites par les injections de sérum de cheval chez le lapin anaphylactisé par et pour ce sérum (*C. R. Soc. biol.*, 1903, p. 1.478). Collab. avec Maurice Breton.
3. Sur la séro-anaphylaxie du lapin (*C. R. Soc. biol.*, 1906, p. 1143).
4. La séro-anaphylaxie du lapin (*C. R. Acad. Sc.*, avril 1909).
5. La séro-anaphylaxie du chien (*C. R. Acad. Sc.*, avril 1909).
6. La séro-anaphylaxie du lapin (*Arch. int. physiol.*, vol. 7, fasc. 4, p. 471-1909).
7. Sur la séro-anaphylaxie (*Presse médicale*, 1^{er} mai 1909).
8. La séro-anaphylaxie du lapin, 2^e mémoire (*Arch. int. physiol.*, vol. 9, fasc. 2, p. 156, 1910).
9. La séro-anaphylaxie du chien (*Arch. int. physiol.*, vol. 9, fasc. 2, p. 179, 1910).
10. Venin de Cobra et curare (*C. R. Acad. Sc.*, 4 juillet 1910).
11. Le venin de Cobra est un curare (*Arch. int. physiol.*, vol. 10, fasc. 3, p. 161, 1910).
12. Etudes de sérothérapie antivenimeuse (*Presse médicale*, 23 juillet 1910).
13. A propos de séro-anaphylaxie (*C. R. Soc. biol.*, 18 mars 1911).
14. Toxines et antitoxines (*C. R. Soc., Biol.*, 29 juillet 1911). Collab. avec B. Stawska.
15. Venins et antivenins (*C. R. Acad. Sc.* 1911), collab. avec B. Stawska.
16. De la spécificité des sérums antivenimeux, 1. (*C. R. Acad. Sc.*, 1911).

17. Physiologie comparée des intoxications par les venins de serpents, (*C. R. Acad. Sc.*, 1911).
18. De la spécificité des sérums antivenimeux, 2. (*C. R. Acad. Sc.*, 1911).
19. Intoxications venimeuses et intoxication protéique (*C. R. Acad. Sc.*, 1911).
20. Etudes sur la spécificité des sérums antivenimeux. (*Presse médicale*, janvier 1912).
21. Expériences pour illustrer l'histoire de la sécrétion urinaire (*C. R. Soc. biol.*, 1912).
22. De la spécificité des sérums antivenimeux. (*Arch. internat. de physiol.*, vol. 11, fasc. 3, p. 265, 1912).
23. Physiologie comparée des intoxications par les venins de serpents. (*Arch. internat. de physiol.*, vol. 11, fasc. 3, p. 285, 1912).
24. De la spécificité des sérums antivenimeux. (*Arch. internat. de physiol.*, vol. 11, fasc. 3, p. 317, 1912).
25. De la vitesse de la réaction des antivenins sur les venins (*Arch. intern. de physiol.*, vol. 11, fasc. 3, p. 339, 1912). Collab. avec B. Stawska.
26. Intoxications protéiques (*Revue Suisse de médecine*, mai 1912).
27. Anaphylaxie et immunité (*C. R. Acad. Sc.*, mai 1912).
28. Recherches expérimentales sur la sérothérapie anticobraïque (*Arch. internat. de physiol.*, vol. 12, fasc. 1, p. 28, 1912). Collab. avec B. Stawska.
29. Etudes sur les venins de serpents, 1^{er} mémoire (*Arch. internat. de physiol.*, vol. 12, fasc. 2, p. 162, 1912).
30. Etudes sur les venins de serpents, 2^e mémoire. (*Arch. internat. de physiol.*, vol. 12, fasc. 3, p. 271, 1912).
31. Etudes sur les venins de serpents, 3^e mémoire. (*Arch. internat. de physiol.*, vol. 12, fasc. 4, p. 369, 1912).
32. Holoprotéotoxie ou entière intoxication protéique. *Livre jubilaire du prof. Ch. Richet*, 1912.
33. Recherches expérimentales sur le venin de *Buthus quinque-striatus*. (*C. R. Acad. Sc.*, avril 1913).
34. Recherches expérimentales sur les phénomènes vaso-moteurs produits par quelques venins, 1^{er} mémoire (*Arch. internat. de physiol.*, vol. 13, fasc. 3, p. 329, 1913).
35. Recherches expérimentales sur les phénomènes vaso-moteurs produits par quelques venins 2^e mémoire (*Arch. internat. de physiol.*, vol. 13, fasc. 4, p. 395, 1913).
36. Recherches expérimentales sur les phénomènes cardio-modérateurs produits par quelques venins (*Arch. internat. de physiol.*, vol. 13, fasc. 4, p. 464, 1913).
37. Les venins (*Revue gén. des Sciences*, 15 février 1914).
38. Venin-antivenin (*C. R. Soc. biol.*, 1914, p. 268).
39. Immunisation antisérique du chien (*C. R. Soc. biol.*, 1914, p. 404).
40. Thyroïdectomie et appareil cardio-modérateur. (*Arch. internat. de physiol.*, vol. 15, fasc. 1, p. 85, 1914).
41. La sécrétion pancréatique provoquée par l'injection intraveineuse de sécrétine est-elle un fait d'intoxication protéique. *Arch. internat. de physiol.*, vol. 15, fasc. 1, p. 69, 1914).
42. Anaphylaxie (*Revue Suisse de médecine*, mars 1918).
43. Remarques sur la sécrétine (*C. R. Soc. biol.*, 1918, p. 953).
44. Corps thyroïdes et appareil cardio-modérateur (*C. R. Soc. biol.*, 1918, p. 955).
45. Anaphylaxie passive du lapin (*C. R. Soc. biol.*, mai 1919).

46. Recherches expérimentales sur le venin des abeilles (*C. R. Soc. biol.*, mai 1919).
 47. L'antithrombine engendrée dans les intoxications protéiques est-elle exclusivement d'origine hépatique (*C. R. Soc. biol.*, mai 1919).
 48. Anaphylaxie passive du lapin (*C. R. Soc. biol.*, mai 1919).
 49. De l'anaphylaxie passive du lapin (*Arch. internat. de physiol.*, vol. 15, fasc. 2, p. 164, 1919).
 50. Actions coagulantes et anticoagulantes des venins (*Arch. internat. de physiol.*, vol. 15, fasc. 2, p. 203, 1919).
 51. Venin de Daboia et extraits d'organes (*C. R. Soc. biol.*, nov. 1919).
 52. Actions antagonistes du venin de Daboia et du venin de Cobra sur la coagulation des plasmas oxalatés et citratés (*C. R. Soc. biol.*, nov. 1919).
 53. Anaphylaxie-immunité (*C. R. Soc. biol.*, nov. 1919).
 54. De l'état d'anaphylaxie à l'état d'immunité (*C. R. Soc. biol.*, nov. 1919).
 55. Immunité et anaphylaxie (*C. R. Soc. biol.*, nov. 1919).
 56. Un nouvel exemple d'anaphylaxie-immunité (*Arch. internat. de physiol.*, vol. 15, fasc. 3, p. 319, 1920).
 57. De l'état d'anaphylaxie à l'état d'immunité (*Arch. internat. de physiol.*, vol. 15, fasc. 3, p. 330, 1920).
 58. Anaphylaxie et immunité, 1^{er} mémoire (*Arch. internat. de physiol.*, vol. 15, fasc. 4, p. 333, 1920).
 59. Anaphylaxie et immunité, 2^e mémoire (*Arch. internat. de physiol.*, vol. 15, fasc. 4, p. 394, 1920).
-

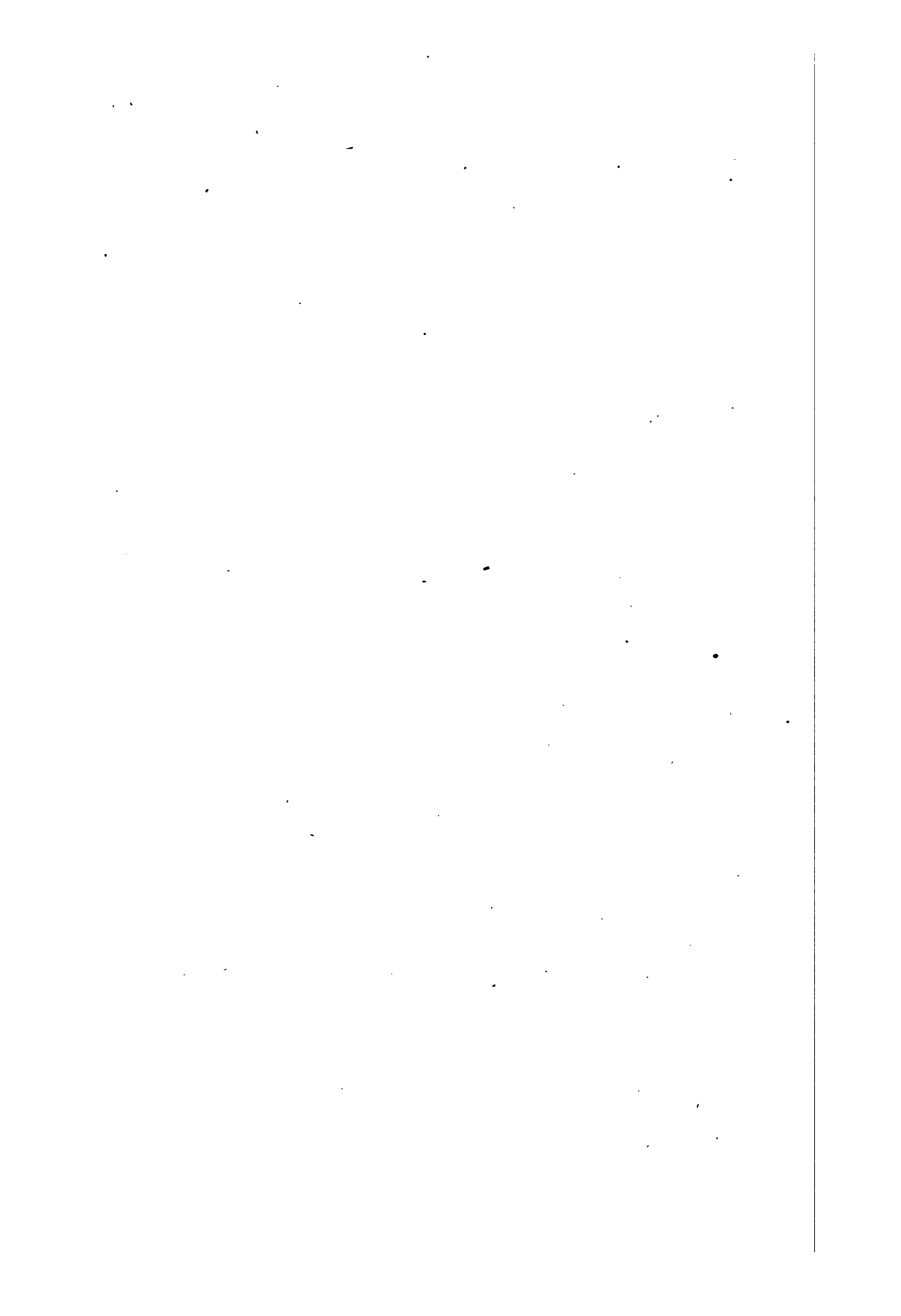
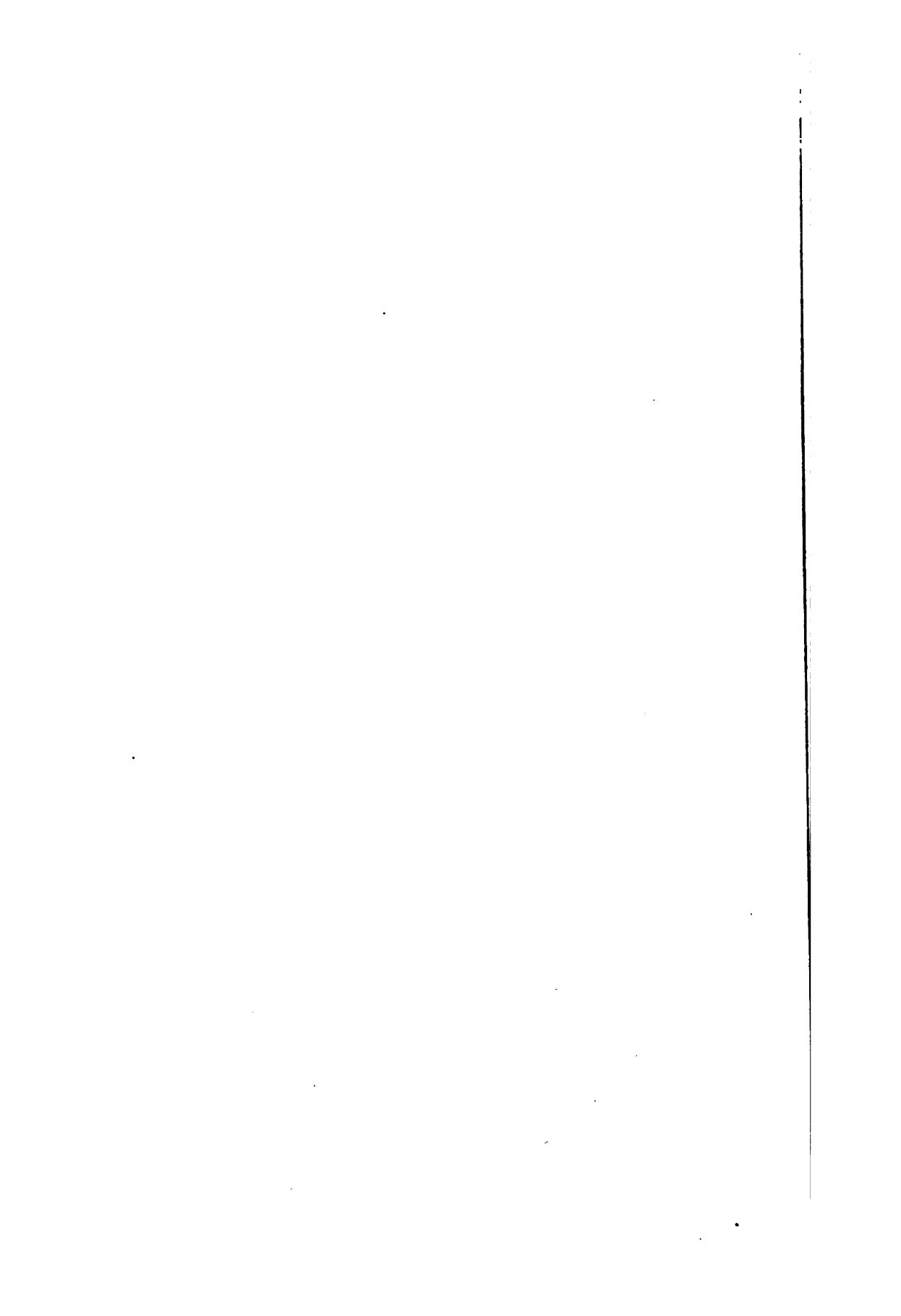


TABLE DES CHAPITRES

PRÉFACE	v
INTRODUCTION	XXIX
CHAPITRE PREMIER. — Les deux faits fondamentaux d'anaphylaxie	1
— II. — L'anaphylaxie du chien par et pour les congestines	9
— III. — La séro-anaphylaxie du lapin	21
— IV. — Les protéo-anaphylaxies du lapin	57
— V. — La séro-anaphylaxie, la protéo-anaphylaxie et l'intoxication protéique du chien	72
— VI. — Les intoxications protéiques ou protéotoxiques du chien	99
— VII. — Les intoxications protéiques ou protéotoxiques du lapin	112
— VIII. — Les envenimations simples	119
— IX. — Les envenimations mixtes	139
— X. — Les anaphylaxies type congestine du lapin	162
— XI. — Analyse physiologique de quelques manifestations protéotoxiques et anaphylactiques	184
— XII. — L'anaphylaxie passive du lapin	219
— XIII. — L'anaphylaxie-immunité	229
— XIV. — De l'anaphylaxie à l'immunité	240
— XV. — Anaphylaxie et immunité	258
— XVI. — Les sérums antivenimeux	288
— XVII. — L'holoprotéotoxie	333
POUR CONCLURE	355
BIBLIOGRAPHIE	359

COULOMMIERS
Imprimerie ERNEST DESSAINT





[The page contains extremely faint and illegible text, likely bleed-through from the reverse side of the document. The text is too light to transcribe accurately.]

**UNIVERSITY OF CALIFORNIA LIBRARY
BERKELEY**

**Return to desk from which borrowed.
This book is DUE on the last date stamped below.**

Biology Library

MAR 13 1953

MAR 17 1953

LD 21-100m-7,'52(A2528s16)476

YCI10542

